

跖疣的发病机制及治疗进展

曹仙淼¹, 王永^{2*}

¹青海大学研究生院皮肤病与性病科, 青海 西宁

²青海大学附属医院皮肤病与性病科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月7日; 录用日期: 2023年5月31日; 发布日期: 2023年6月8日

摘要

跖疣是一种角质形成细胞感染人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)引起的足底表面病毒感染。它是足底的特殊的寻常疣, 表现为圆形乳头状黄色或褐色角质增生, 表面粗糙、干燥, 周围绕以增厚的角质环, 其下可见疏松的角质软芯, 可见毛细血管破裂外渗凝固而形成的小黑点。可能引起疼痛、出血等不适。可发生于任何人群, 尤以青年人多见。可通过直接或间接接触感染。疣具有自限性, 但由于跖疣部位特殊, 多被挤压摩擦, 病变部位增厚, 故不易清除。这篇综述就其发病机制及目前的治疗研究进展进行概述。

关键词

跖疣, 发病机制, 治疗, 研究进展

The Pathogenesis and Treatment Progress of Plantar Warts

Xianmiao Cao¹, Yong Wang^{2*}

¹Department of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases, Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 7th, 2023; accepted: May 31st, 2023; published: Jun. 8th, 2023

Abstract

Plantar warts are a plantar surface infection caused by keratinocytes infected with the human papilloma virus (HPV). It is a special common warts on the soles of the foot, manifested as round papillary yellow or brown keratin, with a rough, dry surface, surrounded by a thickened cuticle ring,

*通讯作者。

文章引用: 曹仙淼, 王永. 跖疣的发病机制及治疗进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9036-9043.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361265

under which a loose keratin soft core can be seen, and small black spots formed by extravasation and coagulation of capillary rupture can be seen. It may cause discomfort such as pain and bleeding. It can occur in any population, especially young people. Infection can be achieved through direct or indirect contact. Warts are self-limited, but due to the special location of plantar warts, they are mostly squeezed and rubbed, and the lesions are thickened, so they are not easy to remove. This review provides an overview of its pathogenesis and current advances in treatment research.

Keywords

Planter Warts, Pathogenesis, Treatment, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景介绍

跖疣是一种角质形成细胞感染人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)引起的足底表面病毒感染[1]。是发生于足底的特殊的寻常疣, 表现为圆形乳头状黄色或褐色角质增生, 表面粗糙、干燥, 周围绕以增厚的角质环, 其下可见疏松的角质软芯, 可见毛细血管破裂外渗凝固而形成的小黑点[2]。可能引起疼痛、出血等不适。可发生于任何人群, 尤以青年人多见。可通过直接或间接接触感染。疣具有自限性, 但由于跖疣部位特殊, 多被挤压摩擦, 病变部位增厚, 故不易清除。这篇综述就其发病机制及目前的治疗研究进展进行概述。

2. 发病机制

跖疣是一种由 HPV 病毒引起的足部皮肤赘生物, HPV 病毒是一种无包膜双链 DNA 病毒[3], 其基因组长度约为 8 kb [4]。大量文献表明[1] [3] [4], HPV 病毒有 180 多种亚型, 可导致从良性疣到癌症的各种疾病。其中引起跖疣最常见的 HPV 类型是 1、2、27 和 57 型[5] [6] [7]。宿主的感染需要与病毒颗粒直接或者间接接触, 通常足底表皮屏障的预先存在的微创允许病毒在接触时进入。一旦与宿主接触, HPV 病毒就会进入有活跃分裂的干细胞的基底上皮层, 病毒与细胞受体在这里结合, 随后被现在感染的细胞吸收[8]。在那里它可以保持长达 12 个月的休眠。一旦感染发生, 可能会有 3 种结果: 一、清除感染, 从而对特定的 HPV 类型产生免疫力; 二、潜伏感染; 三、临床表现为足底疣的感染。感染后, 如果病毒未被清除, 宿主基底角质形成细胞会被刺激复制病毒 DNA。基底干细胞含有非常低水平的病毒蛋白, 这增强了病毒逃避宿主免疫反应的能力。当基底细胞正常分化为角质形成细胞时, 它们向上皮的外表面前进。传染性病毒颗粒可以从跖疣表面脱落的角质形成细胞中大量释放[1], 感染其他部位或宿主。在病毒基因组扩增的整个过程中, 细胞复制的诱导导致高度角质化的足底疣[1]。

3. 治疗方法

目前, 常用的治疗方法包括全身治疗、局部药物治疗、液氮冷冻治疗、激光治疗和光动力治疗等。本篇综述将对治疗跖疣的方法进行归纳、分析, 寻求更多、更有效的治疗方案。

3.1. 全身治疗

最常用的全身药物是西咪替丁。西咪替丁的作用机制是通过组胺 H₂ 型受体拮抗剂增强淋巴细胞增殖

和降低抑制性 T 细胞功能。全身西咪替丁用于治疗跖疣是有争议的。一些开放标记的研究显示了良好的结果, 如: 一项对 216 名患者(主要是儿童患者)进行的回顾性研究发现[9], 西咪替丁治疗跖疣的总成功率为 84.3%, 只有 7.2% 的患者报告治疗后复发。治疗患者的不良事件发生率为 15.7%, 胃肠道不适是最常见的不良事件, 而其他随机研究未能显示令人满意的结果。

3.2. 免疫疗法

病灶内免疫疗法常见的几种注射药物, 如硫酸锌、维生素 D₃、麻疹、腮腺炎、风疹疫苗(measles, mumps and rubella, MMR)和卡介苗(Bacille Calmette-Guérin vaccine, BCG), 以及皮肤试验抗原, 如念珠菌抗原和结核菌素纯化蛋白衍生物(purified protein derivative, PPD)。机体对注射的抗原会诱导迟发型超敏反应。这可以提高免疫系统识别和根除身体各个部位的 HPV 病毒的能力, 并消除对每个疣进行局部治疗的必要性[10]。免疫治疗策略本质上取决于宿主的免疫系统, 特别是细胞介导免疫(Cell-mediated immunity, CMI)通过产生 Th1 细胞因子如 γ -干扰素来控制疣的生长, 它可激活细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞, 从而根除 HPV 感染[11] [12]。研究发现, 其中维生素 D₃ 的效果更好。

Nahla [13] 等人将 152 名患有单个或多个顽固性足底疣的成年患者分为四组(每组 38 名患者): 分别为 2% 硫酸锌、维生素 D₃、念珠菌抗原和生理盐水。每隔 3 周注射一次, 直至完全消退, 或最多注射 4 次。结果显示病灶内维生素 D₃ (89.5% 完全应答)比念珠菌抗原(65.7% 完全应答)和病灶内硫酸锌(52.7% 完全反应)更有效。Ghada Fathy [14] 等人将 60 名多发性顽固性跖疣患者随机分为三组, 第一组(维生素 D₃)、第二组(念珠菌)和第三组(对照组), 每组 20 人。每 3 周一疗程, 直到疣消退或最多 3 次疗程, 结果显示: 在第一组中, 70% 的反应优秀, 30% 的反应无反应; 在第二组中, 25% 的患者反应优秀, 5% 的患者反应非常好, 15% 的患者反应好, 20% 的患者无反应; 在第三组中, 100% 的病例无应答。

3.2.1. 维生素 D₃

病变内注射维生素 D₃ 相对于其他方式的优势可能归因于其多种作用机制[13]。维生素 D 受体存在于皮肤的角质形成细胞、黑素细胞、成纤维细胞和免疫系统细胞中[14]。其通过维生素 D 受体(VDR)介导调节表皮细胞增殖和分化发挥作用, 并具有免疫调节活性。人巨噬细胞的 Toll 样受体激活上调了维生素 D 受体(VDR)和维生素 D-羟化酶基因的表达, 从而引起抗菌肽的表达和分泌。

3.2.2. 硫酸锌

2% 硫酸锌溶液具有免疫调节功能, 在增强细胞和体液免疫方面发挥作用。硫酸锌的作用机制尚未明确。有文献表明[15], 当硫酸锌皮内注射时, 会导致炎症细胞向注射部位明显浸润。它可能在被注射的疣中诱导坏死和炎症反应。

3.2.3. 病变内抗原免疫疗法

病变内抗原免疫疗法(如念珠菌抗原), 它通过刺激细胞介导的免疫反应发挥作用, 导致各种免疫细胞的聚集、增殖, 并释放以 Th1 亚型为主的细胞因子。还可激活细胞毒性 T 细胞和自然杀伤细胞, 以根除 HPV 感染。

3.3. 冷冻疗法

冷冻疗法是使用制冷剂(通常是液氮, 其沸点为 -196°C)进行冷冻手术, 将目标组织冷却到零度以下。有两种机制诱导组织损伤, 第一种机制通过破坏目标区域内的血管和毛细血管诱导组织缺血, 从而导致组织的缺血性坏死。第二种机制通过形成冰晶并诱导渗透细胞损伤和细胞膜破坏来更复杂地破坏细胞。当组织冷却时, 细胞之间形成冰晶, 产生渗透梯度, 迅速将水从细胞中抽出。随着冷却的继续, 细胞内

形成晶体, 从而导致细胞破裂。而且解冻过程也会损害细胞。当组织解冻时, 细胞外的晶体融化, 产生梯度, 迅速将水抽回细胞中, 从而导致细胞膨胀和破裂[16]。Sjoerd C. Bruggink [17]等人将 240 名寻常疣患者分为四组(冷冻治疗组、水杨酸组、对照组), 13 周后, 冷冻治疗组的治愈率为 39%, 水杨酸组为 24%, 对照组为 16%。有效性差异在患有普通疣的受试者中最为明显, 冷冻治疗组的治愈率为 49%, 水杨酸组为 15%, 观望组为 8%。跖疣受试者的治愈率在治疗组之间没有显著差异。

3.4. 激光治疗

3.4.1. PDL 激光

PDL 产生 585 或 595 nm 波长的可见光脉冲。使用 585 nm 波长的 PDL 可以击中毛细血管, 由此汽化和凝固血管以阻断疣的复制并促进其愈合[18]。PDL 的作用机制是, 在受感染的皮肤中, PDL 在真皮乳头血管中诱导血管血栓形成, 由于表皮的营养供应受阻, 受感染的角质形成细胞发生破坏和坏死。此外, 血管的破坏刺激炎性细胞因子的释放, 增强细胞免疫系统反应, 并在根除 HPV 病毒中发挥重要作用。Sethuraman [19]等人描述了 61 名接受 PDL 治疗的儿童。在 7 J/cm² 的条件下使用 5~7 mm 的斑点, 平均每个疣有三个脉冲。随访时间为 1~5 年, 总清除率为 75%, 部分缓解率仅为 25%。

使用 PDL 的优点是能快速愈合、没有疼痛, 并且可以预防甲周疣。研究表明[20], 与冷冻治疗和 CO₂ 激光相比, PDL 还是一种更安全、更有效、耐受性良好的儿童治疗方法。

3.4.2. Nd:YAG 激光

Nd:YAG 是一种用作固态激光器的激光介质的晶体; 与其他类型的激光器相比, Nd:YAG 激光的波长为 1064 nm, 对皮肤组织的穿透程度更深[21] [22]。在 Q 开关模式下, Nd:YAG 激光产生两个波长, 一个在红外范围内(1064 nm), 另一个波长为 532 nm, 这有助于治疗浅表性皮肤病变[22] [23] [24]。据研究[8], 血红蛋白有两个吸收峰: 一个在 585~595 nm 的波长下较大, 另一个在 800 至 1000 nm 的波长内较小[25]。通过调节脉冲持续时间和能量密度, 可以对目标组织获得两种不同的效果: 凝固(光热效应)和破坏(光机械效应)。在 1064 nm 波长下, Nd:YAG 激光相对地避开了真皮表层黑色素, 到达了更深的真皮, 并以血管为目标。血红蛋白和黑色素吸收系数较低的波长可以将光能更深地输送到与疣相关的角化过度 and 增厚的表皮中。其作用机制是通过损伤血管导致疣坏死。此外, HPV 和病变组织的直接热损伤可以帮助清除对热敏感的 HPV 病毒和受感染角质形成细胞的凋亡, 并触发针对 HPV 的免疫系统反应[26] [27] [28]。与冷冻疗法等其他方法相比, 热疗对 HPV 病毒更有效, 这表明 Nd:YAG 激光更有效地灭活病毒。与正常组织相比, 患病组织对高温更敏感, 因此更容易受到永久性损伤[29]。

Elena de Planell-Mas [6]等人对 32 名跖疣患者进行 Nd:YAG 激光治疗, 激光参数为脉冲 500 ms、功率 30 W 和能量 212 J/cm², 最小有效能量 120 J, 照射时间 4 s, 治疗一周后随访, 最多 5 个疗程。结果显示 84.4% 的患者治疗了一个疣, 9.4% 治疗了两个疣, 6.2% 治疗了三个或更多疣, 总共治疗了 41 个疣。

与冷冻疗法等传统疗法相比, 使用 Nd:YAG 激光的优势是在治疗后消除 HPV 病毒 DNA 的能力更强。而且, 其靶点不包括真皮 - 表皮交界处的黑色素, 因此没有色素沉着过多的副作用, 但可在治疗后 5~7 天导致血管破裂和紫癜[20]。因此, 激光治疗需要更少的疗程, 复发率更低, 治疗副作用更少[30]。

3.4.3. CO₂ 激光

CO₂ 激光具有 10,600 nm 的波长, 其可被水吸收并蒸发受感染的角质形成细胞[31]。这可以解释为什么在一个有疣的部位进行 CO₂ 激光治疗会导致远处的疣消退[32]。它有两种作用模式, 包括聚焦和散焦。聚焦模式用于切除病变, 散焦模式用于蒸发和止血[33]。CO₂ 激光能够诱导真皮产生新的胶原蛋白。可以通过增加碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的产生和减少转化生长因子 b1 (TGFb1)的分泌, 从而发挥强大

的创伤调节的作用。CO₂激光可能能够调节胶原组织对抗过度纤维化,从而降低伤口异常愈合的风险[20][34]。KKagoyama [35]等人对 17 名患者共 30 个病灶进行 CO₂激光治疗,斑点大小为 1.2 mm,照射区域包括 1 mm 的非病变皮肤边缘。结果显示通过一次治疗有效清除率达 100%。

3.4.4. 点阵激光

二氧化碳点阵激光的波长为 10,600 nm,对人体内的水具有更高的吸收率。二氧化碳点阵激光的机理是点阵式光热作用。这是一种激光发射模式,通过高聚焦镜发射微小的焦斑(50~80 μm),产生成百上千个微热处理区(Micro heat treatment zone, MTZ),每个 MTZ 都是由未受损的正常皮肤组织分隔开的重复热损伤柱。保留的角质形成细胞加速了胶原形成的愈合过程,上皮化过程可以在 48 小时内发生,且不会破坏表皮屏障功能。点阵激光的深度取决于所使用的脉冲能量,能量越高,穿透深度就越大。微孔热穿透真皮启动组织愈合机制,促进真皮组织中胶原弹性纤维的产生和重排[36]。

3.5. 光动力疗法

迄今为止,光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)中使用的主要光敏剂是 5-氨基乙酰丙酸(5-Aminolevulinic acid, 5-ALA),是一种低分子量光敏剂,可以很容易地穿透角质层,并在 24 小时内被皮肤代谢[37][38]。ALA 是第一个通过卟啉血红素途径合成的化合物,并内源性转化为光敏剂原卟啉 IX (Protoporphyrin IX, PpIX)。一旦 PpIX 暴露于其作用谱(400~410 nm 和 635 nm),就会产生活性氧,从而破坏靶细胞[37]。在理想情况下,连续的组织损伤是选择性的,只有具有累积的 PpIX 的快速增殖的组织会被破坏,而周围的组织不会受到任何损伤[39]。Wang 等人[40]报道,通过末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 缺口末端标记分析,在第一次 ALA PDT 治疗后 24 小时,在表皮中观察到显著的细胞凋亡,表明 PDT 触发了跖疣角质形成细胞的凋亡和坏死。Chen Wu [41]等人将 61 名多发性足底疣患者随机分为两组。23 名患者接受光动力治疗(治疗组),38 名患者接受冷冻治疗(对照组)。两组患者还服用了免疫调节剂转移因子胶囊。分析两组的皮肤损伤评分、数字评分量表(NRS) 10 分、复发率、不良反应和皮肤病生活质量指数(DLQI)。结果显示,治疗组的平均皮肤损伤评分从治疗前的 13.39 ± 3.88 提高到最后一次治疗后的 1.48 ± 2.50 ,对照组从治疗前 12.47 ± 2.99 提高到最后治疗后的 4.47 ± 3.67 。治疗组治疗 3 个月后的成功率为 86.96%,对照组为 39.47%。经过 3 个月的随访,治疗组的复发率(20%)显著低于对照组(53.33%)。治疗组在治疗后 3 个月时的平均 DLQI 评分(3.61 ± 1.16)显著低于控制组(6.31 ± 2.59)。

3.6. 激光联合冷冻疗法

二者联合作用机制可能:CO₂点阵激光后局部皮肤形成微小热损伤区,更有利于液氮的低温快速传导,提高疗效;CO₂点阵激光后局部皮肤会发生红肿、疼痛,加用液氮冷冻低温治疗可减轻激光后烧灼感、疼痛感,减轻激光后的炎症反应;CO₂点阵激光与液氮冷冻治疗联合属于冷热交替疗法,在短时间内组织经历温度急剧变化,使蛋白质变性更彻底,能更有效地杀死 HPV 病毒;冷热交替疗法还可刺激能够激发机体产生更强的免疫反应,复发率降低[42]。李珊珊[43]将 90 例多发性跖疣患者随机分为治疗组和对照组,每组 45 人。对照组给予液氮冷冻治疗,研究组患者给予二氧化碳激光 5~10 W 碳化疣体后再用液氮冷冻治疗,两组患者均连续治疗 1 个月。结果显示研究组总有效率 97.78%,对照组总有效率 84.44%。治疗后三个月内,研究组复发率低于对照组(4.44% VS 22.22%)。

4. 总结

根据了解的大量文献来看,跖疣有多种治疗方案,且每种治疗方法都有不同的成功率和不良反应。压迫、摩擦、外伤和多汗均为引起跖疣发病的危险因素[14][32]。跖疣出现超过 6 个月时被认为是顽固性

的[1]。这样的疣通常对治疗更具抵抗力, 由此我们可以推断出, 在疣体顽固之前开始治疗可能是有益的。目前国内针对跖疣最常用的是冷冻疗法, 而激光的使用对跖疣的治疗效果见效更快、副作用相对减少, 但价格相对更高。目前更多研究表明, 两种及以上治疗方法联合治疗效果可能更显著, 如 CO₂ 激光联合液氮冷冻治疗[43]、局部博来霉素联合微针治疗[44]、微针联合光动力疗法[45]、光动力疗法联合火针[46]等。

参考文献

- [1] Witchey, D.J., Witchey, N.B., Roth-Kauffman, M.M., *et al.* (2018) Plantar Warts: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *The Journal of the American Osteopathic Association*, **118**, 92-105. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.024>
- [2] 张学军, 郑捷. 皮肤性病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [3] Dardet, J.P., Blasingame, N.P., Okpare, D., Leffler, L. and Barbosa, P. (2020) Plantar Verrucae in Human Immunodeficiency Virus Infection: 25 Years of Research of a Viral Coinfection. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, **37**, 317-325. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.12.010>
- [4] Aldana-Caballero, A., Marcos-Tejedor, F. and Mayordomo, R. (2021) Diagnostic Techniques in HPV Infections and the Need to Implement them in Plantar lesions: A Systematic Review. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **21**, 1341-1348. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.2004889>
- [5] Mahboob, M., Ahmed, N., Rahman, A., *et al.* (2022) Comparison of Topical 0.1% Adapalene Gel versus Cryotherapy in Patients with Plantar Warts. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, **34**, 417-421. <https://doi.org/10.55519/JAMC-03-10167>
- [6] de Planell-Mas, E., Martínez-Garriga, B., Viñas, M. and Zalacain-Vicuña, A.J. (2022) Efficacy of the Treatment of Plantar Warts Using 1064 nm Laser and Cooling. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 801. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020801>
- [7] Zhu, P., Qi, R.Q., Yang, Y., *et al.* (2022) Clinical Guideline for the Diagnosis and Treatment of Cutaneous Warts (2022). *Journal of Evidence-Based medicine*, **15**, 284-301. <https://doi.org/10.1111/jebm.12494>
- [8] García-Oreja, S., Álvaro-Afonso, F.J., García-Álvarez, Y., García-Morales, E., Sanz-Corbalán, I. and Martínez, J.L.L. (2021) Topical Treatment for Plantar Warts: A Systematic Review. *Dermatologic Therapy*, **34**, e14621. <https://doi.org/10.1111/dth.14621>
- [9] Hekmatjah, J., Farshchian, M., Grant-Kels, J.M. and Mehregan, D. (2021) The Status of Treatment for Plantar Warts in 2021: No Definitive Advancements in Decades for a Common Dermatology Disease. *Clinics in Dermatology*, **39**, 688-694. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.024>
- [10] Nofal, A., El-Arab, R.E., Nasr, M., *et al.* (2021) Intralesional Measles, Mumps and Rubella Vaccine versus Intralesional Candida Antigen in the Treatment of Common and Plantar Warts. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **25**, 377-383. <https://doi.org/10.1177/1203475421991130>
- [11] Nofal, A., Marei, A., Ibrahim, A.M., *et al.* (2020) Intralesional versus Intramuscular Bivalent Human Papillomavirus Vaccine in the Treatment of Recalcitrant Common Warts. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **82**, 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.070>
- [12] Nofal, A., Adel, L., Fawzy, M. and Elkholly, B.M. (2022) Intralesional Immunotherapy for Multiple Recalcitrant Plantar Warts: Candida Antigen Is Superior to Intralesional Purified Protein Derivative. *Dermatologic Therapy*, **35**, e15440. <https://doi.org/10.1111/dth.15440>
- [13] Elsayed Ghaly, N., El-Ashmawy, A.A., Abou Zeid, M. and Shaker, E.S.E. (2021) Efficacy and Safety of Intralesional Injection of Vitamin D₃ versus Tuberculin PPD in the Treatment of Plantar Warts: A Comparative Controlled Study. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **20**, 1231-1240. <https://doi.org/10.1111/jocd.13712>
- [14] Fathy, G., Sharara, M.A. and Khafagy, A.H. (2019) Intralesional Vitamin D₃ versus Candida Antigen Immunotherapy in the Treatment of Multiple Recalcitrant Plantar Warts: A Comparative Case-Control Study. *Dermatologic Therapy*, **32**, e12997. <https://doi.org/10.1111/dth.12997>
- [15] Abd El-Magid, W.M., Nada, E.E.A. and Mossa, R.A. (2021) Intralesional Injection of Vitamin D₃ versus Zinc Sulfate 2% in Treatment of Plantar WARTS: A Comparative Study. *The Journal of Dermatological Treatment*, **32**, 355-360. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1656326>
- [16] Prohaska, J. and Jan, A.H. (2023) Cryotherapy. StatPearls Publishing LLC, Tampa.
- [17] Bruggink, S.C., Gussekloo, J., Berger, M.Y., *et al.* (2010) Cryotherapy with Liquid Nitrogen versus Topical Salicylic

- Acid Application for Cutaneous Warts in Primary Care: Randomized Controlled Trial. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal (Journal de l'Association Médicale Canadienne)*, **182**, 1624-1630.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.092194>
- [18] Forbat, E. and Al-Niaimi, F. (2019) Nonvascular Uses of Pulsed Dye Laser in Clinical Dermatology. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **18**, 1186-1201. <https://doi.org/10.1111/jocd.12924>
- [19] Sethuraman, G., Richards, K.A., Hiremagalore, R.N. and Wagner, A. (2010) Effectiveness of Pulsed Dye Laser in the Treatment of Recalcitrant Warts in Children. *Dermatologic Surgery*, **36**, 58-65.
<https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01381.x>
- [20] Bennardo, L., Fasano, G., Tamburi, F., et al. (2022) Sequential Use of CO₂ Laser Prior to Nd:YAG and Dye Laser in the Management of Non-Facial Warts: A Retrospective Study. *Medicina*, **58**, Article 115.
<https://doi.org/10.3390/medicina58010115>
- [21] Del Duca, E., Zingoni, T., Bennardo, L., et al. (2021) Long-Term Follow-Up for Q-Switched Nd:YAG Treatment of Nevus of Ota: Are High Number of Treatments Really Required? A Case Report. *Photobiomodulation, Photomedicine and Laser Surgery*, **39**, 137-140. <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4812>
- [22] Silvestri, M., Bennardo, L., Zappia, E., et al. (2021) Q-Switched 1064/532 nm Laser with Picosecond Pulse to Treat Benign Hyperpigmentations: A Single-Center Retrospective Study. *Applied Sciences*, **11**, Article 7478.
<https://doi.org/10.3390/app11167478>
- [23] Bennardo, L., Cannarozzo, G., Tamburi, F., et al. (2021) Picosecond Q-Switched 1064/532 nm Laser in Tattoo Removal: Our Single Center Experience. *Applied Sciences*, **11**, Article 9712. <https://doi.org/10.3390/app11209712>
- [24] Cannarozzo, G., Nisticò, S.P., Zappia, E., et al. (2021) Q-Switched 1064/532 nm Laser with Nanosecond Pulse in Tattoo Treatment: A Double-Center Retrospective Study. *Life*, **11**, Article 699. <https://doi.org/10.3390/life11070699>
- [25] Cannarozzo, G., Negosanti, F., Sannino, M., et al. (2019) Q-Switched Nd:YAG Laser for Cosmetic Tattoo Removal. *Dermatologic Therapy*, **32**, e13042. <https://doi.org/10.1111/dth.13042>
- [26] Gheisari, M., Iranmanesh, B., Nobari, N.N. and Amani, M. (2019) Comparison of Long-Pulsed Nd:YAG Laser with Cryotherapy in Treatment of Acral Warts. *Lasers in Medical Science*, **34**, 397-403.
<https://doi.org/10.1007/s10103-018-2613-7>
- [27] Khattab, F.M. and Khashaba, S.A. (2020) Evaluation of Combined Treatment with Long-Pulsed Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser and Potassium Hydroxide for the Treatment of Recalcitrant Wart: A Prospective Comparative Study. *The Journal of Dermatological Treatment*, **31**, 56-60.
<https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1618436>
- [28] Zorman, A. and Koron, N. (2021) Wart Removal without Anesthesia Using Long-Pulse 1064-nm Nd:YAG Laser. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **20**, 506-512. <https://doi.org/10.1111/jocd.13593>
- [29] Le, H.T.T., Truong Van, C., Thi, N.M. and Al-Niaimi, F. (2022) Our Experience Using 1064 nm Nd:YAG in Palmoplantar Warts. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, **24**, 28-32. <https://doi.org/10.1080/14764172.2022.2050761>
- [30] Iranmanesh, B., Khalili, M., Zartab, H., Amiri, R. and Aflatoonian, M. (2021) Laser Therapy in Cutaneous and Genital Warts: A Review Article. *Dermatologic Therapy*, **34**, e14671. <https://doi.org/10.1111/dth.14671>
- [31] Suh, J.H., Lee, S.K., Kim, M.S. and Lee, U.H. (2020) Efficacy of Bleomycin Application on Periungual Warts after Treatment with Ablative Carbon Dioxide Fractional Laser: A Pilot Study. *The Journal of Dermatological Treatment*, **31**, 410-414. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1605136>
- [32] Boroujeni, N.H., Handjani, F. and Saki, N. (2020) CO₂ Laser Treatment for Plantar Warts in Children: A Case Series. *Dermatologic Therapy*, **33**, e13414.
- [33] Tu, P., Zhang, H., Zheng, H., et al. (2021) 5-Aminolevulinic Photodynamic Therapy versus Carbon Dioxide Laser Therapy for Small Genital Warts: A Multicenter, Randomized, Open-Label Trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **84**, 779-781. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.073>
- [34] Nistico, S.P., Silvestri, M., Zingoni, T., et al. (2021) Combination of Fractional CO₂ Laser and Rhodamine-Intense Pulsed Light in Facial Rejuvenation: A Randomized Controlled Trial. *Photobiomodulation, Photomedicine and Laser Surgery*, **39**, 113-117. <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4876>
- [35] Kagoyama, K., Makino, T. and Shimizu, T. (2020) Successful Treatment of Recalcitrant Plantar Warts by Carbon Dioxide Laser with a Computerized Scanner. *The British Journal of Dermatology*, **182**, 809-811.
<https://doi.org/10.1111/bjd.18553>
- [36] Mu, Y.Z., Jiang, L. and Yang, H. (2019) The Efficacy of Fractional Ablative Carbon Dioxide Laser Combined with Other Therapies in Acne Scars. *Dermatologic Therapy*, **32**, e13084. <https://doi.org/10.1111/dth.13084>
- [37] Nassar, A., Mostafa, M. and Khashaba, S.A. (2020) Photodynamic Therapy versus Candida Antigen Immunotherapy in Plane Wart Treatment: A Comparative Controlled Study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **32**, Article ID:

101973. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101973>
- [38] Vermandel, M., Dupont, C., Lecomte, F., *et al.* (2021) Standardized Intraoperative 5-ALA Photodynamic Therapy for Newly Diagnosed Glioblastoma Patients: A Preliminary Analysis of the INDYGO Clinical Trial. *Journal of Neuro-Oncology*, **152**, 501-514. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03718-6>
- [39] Darlenski, R. and Fluhr, J.W. (2013) Photodynamic Therapy in Dermatology: Past, Present and Future. *Journal of Biomedical Optics*, **18**, Article ID: 061208. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.18.6.061208>
- [40] Wang, H., Xiong, L., Xia, Y., *et al.* (2020) 5-Aminolaevulinic Acid-Based Photodynamic Therapy Induces both Necrosis and Apoptosis of Keratinocytes in Plantar Warts. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, **22**, 165-170. <https://doi.org/10.1080/14764172.2020.1785626>
- [41] Wu, C., Qiu, X., He, C. and Ci, C. (2022) Effect of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy with Transfer Factor Capsules in the Treatment of Multiple Plantar Warts. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 1220889. <https://doi.org/10.1155/2022/1220889>
- [42] 缪泽群, 郑楷平, 肖桂凤, 等. 点阵 CO₂ 激光联合液氮冷冻治疗跖疣 45 例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(10): 1024-1025.
- [43] 李姗姗, 邹婷, 张瑾. 二氧化碳激光联合液氮冷冻治疗对多发性跖疣患者生活质量及复发的影响[J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(8): 75-78.
- [44] Gamil, H.D., Nasr, M.M., Khattab, F.M., *et al.* (2020) Combined Therapy of Plantar Warts with Topical Bleomycin and Microneedling: A Comparative Controlled Study. *The Journal of Dermatological Treatment*, **31**, 235-240. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1612837>
- [45] Caccavale, S., Iocco, A., Pieretti, G., *et al.* (2019) Curettage + Microneedling + Topical ALA-PDT for the Treatment of Acral Resistant Warts: Our Experience. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **27**, 276-279. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.04.008>
- [46] 王萍, 黎雯, 陆捷洁. 光动力疗法联合火针治疗顽固性跖疣 18 例临床观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(9): 1102-1104.