

丙型肝炎病毒感染与皮肤病

宋志强, 郝飞, 王宇明

宋志强, 郝飞, 中国人民解放军第三军医大学西南医院皮肤科 重庆市 400038
王宇明, 中国人民解放军第三军医大学全军感染病中心 重庆市 400038
国家自然科学基金资助课题, No. 30200249
项目负责人: 宋志强, 400038, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学西南医院皮肤科. songzq@mail.tmmu.com.cn
电话: 023-68754493
收稿日期: 2003-08-08 接受日期: 2004-02-03

摘要

丙型肝炎病毒感染不仅可以导致肝脏疾病的病变, 还可引起多种肝外系统损害, 包括皮肤的异常, 如冷球蛋白血症、迟发性皮肤卟啉症、白细胞破碎性血管炎、网状青斑等. 免疫机制和HCV在皮肤组织的复制可能为其发病机制. 认识HCV感染相关皮肤病, 不仅有助于丙型肝炎的早期诊断, 而且对皮肤病的病因治疗也非常有益.

宋志强, 郝飞, 王宇明. 丙型肝炎病毒感染与皮肤病. 世界华人消化杂志 2004; 12(6):1437-1440

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1437.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是输血后肝炎发生的主要病因, 一旦感染易呈慢性化, 且与肝硬化及原发性肝癌的发生密切相关. 自1989年美国Choo et al^[1]首次成功克隆出HCV cDNA以来, 丙型肝炎及其相关性研究已取得很大进展. 丙型肝炎病毒是一单股正链RNA病毒, 全长大约由9 400个核苷酸组成, 其基因结构和人类黄病毒属和动物瘟病毒属中某些病毒如日本脑炎病毒、登革热病毒等基因组有偶学多共同特性. 目前认为, HCV主要存在6种基因型别^[2]. HCV在不同性别、不同年龄、不同种族的人群中都可发病; 在传播方式上已明确除经血液传播外, 还存在生活密切接触传播、母婴传播、性传播、经移植物传播等方式.

丙型肝炎的临床表现与乙型肝炎有许多相似之处, 但丙型肝炎症状常较轻微, 临床表现为乏力、纳差、肝区不适等. HCV感染的最大特点是极易慢性化, 部分发展为肝硬化甚至肝细胞癌. 目前已建立的实验室方法包括酶联免疫黏附法(ELISA)和重组免疫印迹分析法(RIBA)检测抗HCV抗体及PCR检测HCV-RNA.

近年来, 随着HCV基因的获得和特异性血清学诊断方法的建立, 人们已经注意到HCV感染不仅可以导致肝脏病变, 还可引起多种肝外系统损害, 包括皮肤的异常, 有时皮肤表现甚至可以是HCV隐匿性感染的惟一临床表现^[2-4]. HCV感染相关的皮肤改变可根据关联程度人为分为密切相关疾病、有一定关联疾病、可能有关联

疾病(表1). 了解HCV感染时的皮肤表现及其诱发的皮肤疾病, 不但可以丰富临床医师对丙型肝炎的认识, 而且对丙型肝炎的早期诊断、治疗和预后都有重要意义.

表1 与HCV感染相关的皮肤表现

密切相关疾病	有一定关联疾病	可能相关疾病
冷球蛋白血症	扁平苔藓	结节性红斑
迟发性皮肤卟啉症	干燥综合征	多形红斑
白细胞破碎性血管炎	荨麻疹	白塞氏病
网状青斑	瘙痒症	坏疽性脓皮病
	结节性多动脉炎	白癜风
		银屑病
		单侧痣样毛细血管扩张
		Mooren角膜溃疡
		环状肉芽肿
		播散性浅表性光线性汗孔角化症

1 HCV感染相关的皮肤病

1.1 冷球蛋白血症(cryoglobulinemia) 冷球蛋白血症是一种免疫介导的多系统受累疾病, 病因尚不清楚. 本病的基本特征是循环免疫复合物在血管和组织中沉积并激活补体引起弥漫性血管炎, 可累及皮肤、肾脏、关节、神经系统等多个脏器和组织, 主要临床表现包括双下肢可触及性紫癜、关节疼痛、雷诺氏现象、肾炎, 甚至神经病变. 该症患者存在一种遇冷沉淀、温暖后又溶解的免疫球蛋白, 因此而得名. 按免疫球蛋白克隆成分可将冷球蛋白血症分为I、II、III型. I型通常与淋巴细胞异常增生有关, II和III型又称特发性混合性冷球蛋白血症(essential mixed cryoglobulinemia, EMC), 可能继发于某些自身免疫性疾病或与某些病毒感染有关.

有研究显示, 大约40-54%慢性丙肝患者伴有冷球蛋白血症, 而在乙型肝炎中仅15%, 其他原因的肝脏疾病为32%^[5]. 慢性持续性HCV感染中, 年长、女性和/或肝硬化患者中混合性冷球蛋白血症的发生率更高, 且多与2a型相关. 以往的研究认为, 只有一小部分(约10%)HCV感染相关的冷球蛋白血症患者出现相关的临床症状, 如紫癜、外周神经障碍或雷诺现象. 但最近的2个研究报告中, 25-42%的冷球蛋白血症患者可以出现临床症状.

1990年初期曾应用第一代ELISA在EMC患者中检测到高滴度抗HCV(50-100%), 进一步应用特异性较高的RIBA法检测抗HCV同样存在较高的阳性率(42-96%),

从而确立了HCV感染与EMC发生之间的关系。同时, RT-PCR也从81-91%的EMC患者血中检测到HCV-RNA。而在冷球蛋白沉淀可检出比血清中更高滴度(100-1 000倍)的HCV-RNA和抗HCV;类似地,高滴度的HCV-RNA在冷球蛋白血症相关紫癜皮损的检出率也明显比正常皮损高^[6-10]。

应用 α 干扰素(α -IFN)系统治疗后可使50% HCV相关的EMC患者出现临床症状和生化指标的改善,表现为皮损的减退、血清IgM和丙种球蛋白水平的显著下降^[11]。不过,如果中途停止治疗或治疗后HCV复发,则冷球蛋白血症也会再现。

1.2 迟发性皮肤卟啉症(porphyrria cutanea tarda, PCT) 又称症状性皮肤卟啉症、获得性卟啉症等,是以皮肤光敏感和脆性增加为特征的卟啉代谢病。他是由肝细胞中尿卟啉原脱羧酶(UROD)活性降低或缺乏所致。本病一般分为2型, I型仅肝细胞中酶的活性低于50%,以散发为主; II型酶的缺乏见于红细胞等其他细胞,较为少见,且有家族史。本病发病前卟啉代谢异常可数年无症状,可由多种原因(包括酒精、病毒、药物、铁负荷过量)导致的肝细胞损伤而诱发。

研究显示, PCT患者中抗HCV抗体阳性或病毒血症的检出率为62-100%,而对照疾病组的抗HCV阳性率不超过5%,支持HCV感染与PCT发生关系密切的观点。进一步的研究发现,伴有肝损害的散发性病例中HCV感染的检出率高,且与肝损害程度密切相关,而无肝损害的PCT和家族性PCT患者无1例检出。Navas et al^[12]对34例散发性PCT患者的肝组织、外周血单核细胞(PBMC)和血清分别检测HCV RNA,发现在所有PCT患者的肝脏和外周血中均有HCV-RNA,而血清中HCV-RNA仅有45%的阳性率,提示仅检测血清中的HCV RNA可能过低地估计PCT患者中的HCV感染状况。作者认为,慢性HCV感染或HCV诱导的肝损害可能是有潜在卟啉代谢异常的易感人群中PCT发生和/或进展的诱发因素。因此, PCT患者应给予最敏感的技术检测潜在的HCV感染;相应地,尽管目前缺乏有关 α -IFN在HCV相关的PCT中的作用,对HCV阳性的PCT患者进行系统的抗病毒治疗是可以考虑的。

也有研究认为, HCV感染并不一定是PCT发生的诱发因素,因为其他一些因素如酒精滥用、铁过量、HBV感染常常在PCT中被发现。Stolzel et al^[13]研究发现, 100例PCT患者中有6例经RIBA鉴定为抗HCV阳性,且其中仅有3例HCV RNA阳性。他们认为, HCV感染与PCT的发生并不密切相关,有关HCV感染与PCT发生的关系尚需扩大例数作行深入研究。

1.3 皮肤血管炎(cutaneous necrotising vasculitis) 与HCV感染相关的皮肤血管炎包括白细胞破碎性血管炎和坏死性血管炎2种,其中后者是以真皮血管的破坏及血管壁或周围嗜中性粒细胞的浸润为特征。血管炎的临床表现为双下肢可触及性紫癜、疼痛性结节、网状青斑等,其

中可触性紫癜为其特征性皮损。Daoud et al^[14]和Karlsberg et al^[15]报道了一些HCV感染伴发皮肤血管炎的病例,大部分患者不但可检测到包括单克隆IgM和多克隆IgG的冷球蛋白,而且可发现类风湿因子增加及总补体和C4水平低下。不过,尽管HCV可在皮肤和角质形成细胞中被检出,坏死性血管炎可能是冷球蛋白沉积的结果,而非HCV在血管壁复制的结果。 α -IFN治疗后,有报道可导致紫癜的消失,也有报道导致坏死皮损的加剧^[16]。

1.4 扁平苔藓(lichen planus, LP) 扁平苔藓是一种病因不明的慢性或亚急性炎症性皮肤病,其皮损特征常为紫红色多角形扁平丘疹,常伴有口腔损害。他常常与慢性肝病相关。Mokni et al^[17]先后报道数例同时患有LP和HCV的患者。Jubert et al^[18]对6例LP患者进行了抗HCV和RNA的检测,证实他们均存在HCV感染,而其他相关报道中, LP患者中抗HCV阳性率为9.8%-23%。另一方面, Pawlotsky et al^[2]研究显示慢性丙肝患者中发生LP的几率为5%。HCV相关的LP多呈泛发性分布,黏膜受累几率也比较高。

尽管HCV在LP的发展中作用尚不清楚,在LP患者中,尤其是伴有口腔损害和/或皮疹成泛发分布,或有肝脏疾病的患者中,进行系统的HCV检测是值得推荐的。也可尝试系统的 α -IFN治疗。但要注意的是,经过系统的 α -IFN治疗后,有些患者皮损明显改善,有些则保持不变,有些甚至恶化。有报道一些本来没有LP的慢性丙肝经 α -IFN治疗后出现LP的爆发。

1.5 其他皮肤表现 在HCV感染患者中也可以出现其他类型的皮肤损害,包括荨麻疹、多形红斑、结节性红斑、白塞氏病等,这些皮肤改变可能是潜在的冷球蛋白血症和血管炎的表现,而有些报道可能是偶然的。

1.5.1 荨麻疹(urticaria) 荨麻疹尤其是慢性荨麻疹的诱发因素很难确定。以往有急性HBV感染发生荨麻疹的报道,而无HCV相关报道。Reichel et al^[19]曾报道1例患者,在接受输血后患急性丙型肝炎并伴发急性荨麻疹,作者推测荨麻疹可能与HCV感染有关,但缺乏确切证据。Kanzawa et al^[20]对79例荨麻疹患者进行HCV检测,结果发现19例(24%)抗HCV抗体阳性,17例(22%)HCV-RNA阳性,这些阳性患者的血清转氨酶较高,皮疹持续时间相对较长且消失后往往遗留色素沉着,因此认为HCV感染是荨麻疹的重要原因之一。其机制可能与III型变态反应有关。

1.5.2 瘙痒症(pruritus) 瘙痒可有多种因素引起。Fisher et al^[21]报道4例丙型肝炎患者出现全身皮肤瘙痒,体检发现皮肤有结痂、点状表皮剥脱和干燥等非特异性表现,并排除了其他可能引起瘙痒的原因。作者认为,瘙痒可能是HCV感染的皮肤表现;一般肝炎相关的瘙痒常由胆汁淤积引起,而丙型肝炎一般无黄疸,其瘙痒可能与肝细胞膜上的非胆汁性致痒原有关。 α -IFN联合口服病毒唑已用于慢性丙肝的治疗,这种疗法也可

引起皮肤瘙痒. 不过, 这种副作用通常较轻, 不需终止治疗或减少剂量.

1.5.3 痒疹(prurigo) 有学说认为痒疹与肝炎病毒感染有关. Kanazawa et al 曾对978例皮肤科门诊患者(包括28例痒疹患者^[2], 其中25例为单纯性, 3例为结节性痒疹)用ELISA检测有无HCV感染, 结果在28例痒疹患者中, 11例(39%)有HCV感染; 而另外950例非痒疹患者中, 仅49例(5%)有HCV感染. 因此, 作者认为, HCV感染可能是痒疹的发病原因, 其发病机制可能与HCV患者的循环免疫复合物沉积有关.

1.5.4 结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa, PAN) PAN是一种少见的、多器官、系统性坏死性血管炎, 多发生于中老年男性, 是小、中动脉炎症和坏死的结果; 仅约25%的患者可出现皮肤症状, 皮损表现为皮下结节, 可形成溃疡. 慢性感染、药物反应、链球菌感染被认为与结节性多动脉炎有关. 1993年Carson et al^[22]检测了56例PAN中HCV感染的情况, 发现近20%抗HCV阳性, 而且伴有HCV感染的PAN常常出现皮肤损害. HCV在PAN发病中的机制尚不清楚, 二者的关系尚不能确定, 有认为HCV可能引起动脉炎症, 也有人认为HCV改变了内皮细胞功能导致动脉血管壁损伤引起血管炎.

1.5.5 多形红斑(erythema multiforme, EM) EM是一种急性、容易复发的炎症性皮肤病, 皮疹多形, 多伴黏膜损害. Antinori et al^[23]曾于1991年报道1例HCV感染相关EM. 此患者在接受输血22 wk发生急性肝炎, 4 wk后出现典型的多形红斑, 此时检测抗HCV阳性. 皮损于3 wk内与肝炎症同时消失, 转氨酶和胆红素也逐渐恢复正常. 这个病例可能提示HCV可作为诱发EM的一个因子.

1.5.6 结节性红斑(erythema nodosum, EN) EN的皮损特点是双下肢出现对称性、疼痛性红斑和结节. Domingo et al^[24]曾报道1例青年男性在牙科手术6 wk后双下肢胫前出现对称、压痛的结节和淤点, 抗HCV阳性, 给予对症处理后患者结节消失, 转氨酶恢复正常. 作者认为结节性红斑是急性HCV感染的一种皮肤表现.

1.5.7 白塞氏病(behcet's disease) Munke et al^[25]于1995年报道了1列输血感染HCV 5 a后发生白塞氏病, 其出现结膜炎、口腔、生殖器溃疡、毛囊炎、多关节炎和发热等典型症状, 感染8 a后行肝活检提示中度活动性肝炎, 给予干扰素治疗后转氨酶逐渐降低, 白塞氏病的症状逐渐稳定.

1.5.8 其他肝外表现 HCV感染中皮肤的变化也可以是肝外表现的一部分, 包括HCV感染或 α -IFN治疗中引起甲状腺功能失调时的皮肤改变、HCV相关的血小板减少性紫癜(ITP)和抗心磷脂综合征的紫癜皮疹. 目前已报道数例在HCV感染患者中伴发ITP. 当然一些血小板中度减少的病例可能与门脉高压导致的脾脏肿大有关, 实际上还是与HCV感染有关. 慢性丙肝经 α -IFN1治疗后导致的血小板减少也被报道, 可能代表潜在的血小

板异常可被 α -IFN诱发^[26].

2 治疗

HCV相关的皮肤病对 α -IFN的治疗反应结果往往无法预料. 在坏死性血管炎和冷球蛋白血症, 治疗反应常常较好但是暂时的. 患者大多数最终恶化, 导致致命并发症. 对于HCV相关的LP, α -IFN治疗后恶化和保持不变的比例基本一致, 只有少部分对这种治疗出现积极反应. 缺乏有关HCV相关PCT的治疗资料. 部分HCV感染相关的肝外表现对干扰素治疗反应(见表2).

表2 慢性HCV感染 α -IFN治疗对肝外和皮肤表现的效果

疾病	治疗效果
自身免疫性肝炎	恶化
冷球蛋白血症和血管炎	改善或无变化
肾小球肾炎	改善或无变化
肝脏自身抗体 ANA, SMA, LKM	改善或无变化或恶化
潜在的肌肉异常	恶化
扁平苔藓	改善或无变化或恶化
Mooren 角膜溃疡	改善
非何杰金氏淋巴瘤	改善
PCT	改善或不定
血小板减少症	改善或恶化
甲状腺功能异常	改善或无变化

总之, HCV感染可能不但与肝功能改变有关, 还与一系列肝外组织器官功能异常有关, 包括某些皮肤病. 免疫机制和HCV在肝外组织的复制可能是其发病机制. 本文所提及的皮肤病中, 有些病种与HCV的关系已得到证实, 有些尚需进一步扩大病例进行深入研究. 临床医师应当将HCV看作一种可引起机体多器官、系统功能失常的因子, 而非仅限于肝脏. 认识HCV感染与相关皮肤病的关系, 不仅有助于丙型肝炎的早期诊断, 而且对皮肤病的病因治疗也非常有益. HCV感染相关皮肤病对干扰素的治疗可能反应良好, 可能保持静止, 可能发生恶化.

3 参考文献

- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362
- Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology. A review. *Arch Dermatol* 1995;131:1185-1193
- Jackson JM. Hepatitis C and the skin. *Dermatol Clin* 2002;20:449-458
- Hadziyannis SJ. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:12-21
- Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, Voisin MC, Intrator L, Roudot-Thoraval F, Deforges L, Duvoux C, Zafrani ES, Duval J. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;9:841-848
- Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, Grippon P, Hoang C, Valla D, Piette JC. Cryoglobulinemia in

- chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291-1300
- 7 Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Cacoub P, Musset L, Cresta P, Frangeul L, Piette JC, Godeau P, Opolon P. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1995;131:1124-1127
- 8 Cresta P, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Vitour D, Poynard T, Opolon P, Nguyen DT, Golliot F, Piette JC, Huraux JM, Lunel F. Response to interferon alpha treatment and disappearance of cryoglobulinemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999;45:122-128
- 9 Misiani R, Bellavita P, Fenili D. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1993;328:1121
- 10 Lunel F, Musset L. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1998;29:848-855
- 11 Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, Zilio P, Vernocchi A, Massazza M, Vendramin G. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994;330:751-756
- 12 Navas S, Bosch O, Castillo I, Marriott E, Carreno V. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C and B viruses infection: a retrospective study. *Hepatology* 1995;21:279-284
- 13 Stolzel U, Kostler E, Koszka C, Stoffler-Meilicke M, Schuppan D, Somasundaram R, Doss MO, Habermehl KO, Riecken EO. Low prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda in Germany. *Hepatology* 1995;21:1500-1503
- 14 Daoud MS, el-Azhary RA, Gibson LE, Lutz ME, Daoud S. Chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, and cutaneous necrotizing vasculitis. Clinical, pathologic, and immunopathologic study of twelve patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:219-223
- 15 Karlsberg PL, Lee WM, Casey DL, Cockerell CJ, Cruz PD Jr. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1995;131:1119-1123
- 16 Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, el-Azhary RA. Chronic hepatitis C and skin diseases: A review. *Mayo Clinic Proceedings* 1995;70:559-564
- 17 Mokni M, Rybojad M, Puppini D Jr, Catala S, Venezia F, Djian R, Morel P. Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:792
- 18 Jubert C, Pawlotsky JM, Pouget F, Andre C, DeForges L, Bretagne S, Mavrier JP, Duval J, Revuz J, Dhumeaux D. Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994;130:73-76
- 19 Reichel M, Mauro TM. Urticaria and hepatitis C. *Lancet* 1990;336:822-823
- 20 Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:195-198
- 21 Fisher DA, Wright TL. Pruritus as a symptom of hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:629-630
- 22 Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993;20:304-309
- 23 Antinori S, Esposito R, Aliprandi CA, Tadini G. Erythema multiforme and hepatitis C. *Lancet* 1991;337:428
- 24 Domingo P, Ris J, Martinez E, Casas F. Erythema nodosum and hepatitis C. *Lancet* 1990;336:1377
- 25 Munke H, Stockmann F, Ramadori G. Possible association between Behcet's syndrome and chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1995;332:400-401
- 26 Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takagi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996;24:135-140

世界华人消化杂志 2005 年由月刊改为半月刊

本刊讯 中国科技期刊引证报告(2003年版):2002年度世界华人消化杂志总被引频次4151,影响因子1.926,即年指标0.424,他引总引比0.45,引用刊数173,扩散因子4.2,被引半衰期2.99,地区分布数26,机构数138,国际论文比0.03,基金论文比0.27.2002年度各学科影响因子较高的3种期刊排名:世界华人消化杂志影响因子1.926,临床医学排名第2位.2002年度总被引频次较高的20种期刊排名:世界华人消化杂志总被引频次4151,排名第1位.世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊,中国科技论文统计源期刊,2001年度第一届中国百种杰出学术期刊.世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,荷兰《医学文摘库/医学文摘》,俄罗斯《文摘杂志》收录.为适应我国消化病学专业基础与临床研究的快速发展,从2005年开始,世界华人消化杂志将由月刊改为半月刊,大16开,160页,每月1,15日出版,50元/期,全年24期,邮发代号82-262,北京报刊发行局发行.(世界胃肠病学杂志2004-06-15)