

慢性丙型肝炎患者干眼临床特征

王胜男¹ 孙挥宇¹ 接英² 谢雯³ 毛菲菲¹ 李丹¹ 鲁丹¹ 刘夕瑶¹

【摘要】目的 分析慢性丙型肝炎（CHC）患者干眼的临床特征。**方法** 收集2021年2月至2022年1月于首都医科大学附属北京地坛医院肝病科确诊并于眼科筛查的CHC患者共69例（138只眼），年龄23~75岁，平均（45.39 ± 12.88）岁。收集患者病史、血小板计数（PLT）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST）检测值，并计算AST/PLT比值指数（APRI）。对患者行干眼相关检查，即国际标准眼表疾病指数（OSDI）干眼问卷调查、泪液分泌（Schirmer I）试验及干眼眼表分析仪检查[（平均非接触式泪膜破裂时间（NIBUT_{av}）和泪河高度测定（TMH）]。患者OSDI得分0~12分为无症状组（36例）和OSDI ≥ 13分为有症状组（33例）。依据数据类型采用独立样本 t 检验、秩和检验及Pearson χ^2 检验进行统计学处理。**结果** 无症状组患者Schirmer I为12.5（8.25，17.75）mm/5 min，NIBUT_{av}为12.1（6.35，20.65）s，TMH为0.26（0.19，0.34）mm；有症状组患者Schirmer I为11（6，19.25）mm/5 min，NIBUT_{av}为7.95（4.78，13.32）s，TMH为0.24（0.20，0.28）mm。27例患者诊断为干眼，以NIBUT结果异常为主要表现，两组患者NIBUT差异有统计学意义（ $Z = -3.77$ 、 $P < 0.001$ ），Schirmer I差异无统计学意义（ $Z = -1.15$ 、 $P = 0.25$ ），TMH差异无统计学意义（ $Z = -0.96$ 、 $P = 0.34$ ）。无症状组患者丙型肝炎病毒（HCV）感染病程为7（3.25，12）年，有症状组患者为11（7，16）年，差异有统计学意义（ $Z = -2.40$ 、 $P = 0.02$ ）。无症状组和有症状组患者ALT水平分别为79（45.75，128.75）U/L和77.00（42.5，117.5）U/L，差异无统计学意义（ $Z = -0.14$ 、 $P = 0.89$ ）。无症状组患者APRI为0.62（0.34，0.88），有症状组患者为0.78（0.61，1.03），差异有统计学意义（ $Z = -0.20$ 、 $P = 0.04$ ）。**结论** CHC患者干眼的发病率较高，该类患者应定期进行干眼相关检查，以改善患者的眼表状态。

【关键词】 肝炎，丙型，慢性；干眼；临床特征

Clinical characteristics of dry eye in patients with chronic hepatitis C Wang Shengnan¹, Sun Huiyu¹, Jie Ying², Xie Wen³, Mao Feifei¹, Li Dan¹, Lu Dan¹, Liu Xiyao¹. ¹Department of Ophthalmology, National Clinical Key Department of Infectious Diseases, ³Center of Liver Diseases, National Clinical Key Department of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ²Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Ophthalmology and Visual Sciences Key Laboratory, Beijing 100730, China
Corresponding author: Sun Huiyu, Email: sunhuiyu123@126.com

【Abstract】Objective To investigate the prevalence of dry eye in patients with chronic hepatitis C (CHC). **Methods** Total of 69 patients (138 eyes) with CHC, who were 23 to 75 years old, with the average of (45.39 ± 12.88) years old, diagnosed in Department of Hepatology of Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from February 2021 to January 2022 were collected. Medical history, levels of platelet count (PLT), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) of the patients were

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.01.008

基金项目：北京市医院管理中心项目（No. DFL20191802）；REAL-C：源自亚洲肝病联合会的真实世界的HCV病例（No. 733564）

作者单位：100015 北京，首都医科大学附属北京地坛医院眼科 感染病科国家临床重点专科¹，肝病中心 感染病科国家临床重点专科³；100730 北京，首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心北京市眼科研究所北京市眼视光与视觉科学重点实验室²

通信作者：孙挥宇，Email: sunhuiyu123@126.com

collected and the AST/PLT ratio index (APRI) was calculated. All patients received the international standard ocular surface disease index (OSDI) dry eye questionnaire, and the observation indexes included Schirmer I test, noninvasive breakup time average (NIBUT_{av}), tear meniscus height (TMH). According to the OSDI score, patients with 0-12 score were divided into asymptomatic group (36 cases), and with the score ≥ 13 were considered as symptomatic group (33 cases). Statistical treatment was performed by independent sample t-test, rank combination test and Pearson χ^2 test according data type. **Results** Schirmer I of patients in asymptomatic group was 12.5 (8.25, 17.75) mm/5 min, NIBUT_{av} was 12.1 (6.35, 20.65) s, TMH was 0.26 (0.19, 0.34) mm; For patients in symptomatic group, Schirmer I was 11 (6, 19.25) mm/5 min, NIBUT_{av} was 7.95 (4.78, 13.32) s, TMH was 0.24 (0.20, 0.28) mm. Total of 27 cases were diagnosed as dry eyes, with abnormal results of NIBUT as the main manifestation. There was significant difference in NIBUT between the two groups ($Z = -3.77, P < 0.01$). But there were no significant difference in Schirmer I ($Z = -1.15, P = 0.25$) and TMH ($Z = -0.96, P = 0.34$). The course of hepatitis C virus (HCV) infection was 7 (3.25, 12) years in asymptomatic group and 11 (7, 16) years in symptomatic group, with significant difference ($Z = -2.40, P = 0.02$). ALT levels of patients in asymptomatic group and symptomatic groups were 79 (45.75, 128.75) U/L and 77.00 (42.5, 117.5) U/L, respectively, with significant difference ($Z = -0.14, P = 0.89$). APRI of patients in asymptomatic group and symptomatic groups were 0.62 (0.34, 0.88) and 0.78 (0.61, 1.03), with significant difference ($Z = -0.20, P = 0.04$). **Conclusions** The incidence rate of dry eye is high in CHC patients. CHC patients should be regularly examined for dry eye to improve their ocular surface status.

【Key words】 Chronic hepatitis C; Dry eye; Clinical characteristics

干眼是多种因素引起的慢性眼表疾病,是由泪液质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡,可伴眼表炎性反应、组织损伤及神经异常,造成眼部多种不适症状和(或)视功能障碍^[1]。目前,干眼是影响人群视觉质量和生活质量最常见的眼表疾病,引起了广泛重视。而慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染引起的以肝功能损伤为主的传染性疾病,是全球范围尤其是我国的常见病^[2]。丙型肝炎可伴发多种眼部疾病,既往研究表明HCV感染与干眼相关^[3-4]。本文分析CHC患者干眼临床特征,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选择2021年2月至2022年1月于首都医科大学附属北京地坛医院肝病科确诊为CHC,并于眼科筛查的69例(138只眼)患者。其中男性42例(60.87%),女性27例(39.13%);年龄23~75岁,平均年龄(45.39 \pm 12.88)岁。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准:①患者均由肝病科有经验的医师诊断为CHC,诊断依据:HCV感染病程超过

6个月,或6个月以前有流行病学史,或感染日期不明;抗-HCV及HCV RNA阳性;肝组织病理学检查符合慢性肝炎;或根据症状、体征、实验室及影像学检查结果综合分析^[2]。②能够配合相关检查及问卷调查。

2. 排除标准:①年龄 < 18 岁,精神行为异常或妊娠、哺乳期女性;②有其他明确的干眼致病因素及其他影响眼部的全身疾病者;③眼部手术或外伤史;④近1个月有角膜接触镜佩戴史及眼部局部用药史者;⑤既往曾进行干眼检查及治疗。

本研究经医院伦理委员会批准[京地伦科学(2018)第(009)-01号],患者均签署知情同意书。

三、相关检测及指标

1. CHC相关指标:(1)收集患者HCV感染史。有下列情况者以接触时间为感染时间:①有明确输血或其他血制品接触史、单采血浆回输细胞史;②有使用非一次性注射器和针头、未经严格消毒的牙科器械、内镜、侵袭性操作和针刺及共用剃须刀、共用牙刷、修足、纹身和穿耳环孔等皮肤黏膜破损史;③与HCV感染者性接触和有多个性伴侣史。无上述情况,以出现肝病不适症状的时间前推6周判定^[5-6]。(2)实验室检查:抽取患者的静脉血采用全自动生化分析仪进行血常规和肝功能

检测,记录患者血小板(platelet, PLT)计数、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)水平,并取PLT数值“ $A \times 10^9/L$ ”中的“A”参与计算AST/PLT比值指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)。

2. 眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)问卷调查:所有研究对象均在同一眼科医师指导和监督下独立填写OSDI问卷^[7],得分0~12分为正常; ≥ 13 分为干眼症状阳性。

3. 无表面麻醉的泪液分泌试验(Schirmer I):在无表面麻醉的条件下,将泪液检测滤纸条(天津晶明)0刻度线处翻折,置入患者下方、中外1/3交界处结膜囊中,嘱患者轻轻闭眼5 min后,取出滤纸条读取滤纸浸湿长度,连续3次取平均值^[8]。

4. 荧光素钠角膜染色:在无表面麻醉的条件下,将荧光素钠检测试纸接触下眼睑睑缘,嘱患者轻轻闭眼后,在裂隙灯显微镜的钴蓝光下观察角膜染色。

5. 眼表综合分析仪:采用重庆康华瑞明科技公司生产的DED-1L型眼表综合分析仪对患者进行两项定量干眼检查:①非接触式泪膜破裂时间(noninvasive breakup time, NIBUT):嘱患者双眼自然睁开平视前方,提示患者进行两次瞬目后保持睁眼状态,仪器自动记录首次非侵入式泪膜破裂时间并计算平均泪膜破裂时间(NIBUT_{av})。②泪河高度测定(tear meniscus height, TMH):嘱患者双眼自然睁开平视前方,应用眼表综合分析仪拍摄下睑中央处泪河图像,应用仪器自带测量软件,测量瞳孔中央正下方的TMH,测量3次取平均值。

四、患者分组

根据OSDI得分分组:0~12分者为无症状组; ≥ 13 分者为有症状组。

五、干眼诊断标准

根据《中国干眼专家共识:检查和诊断

(2020年)》^[9]中干眼的诊断标准:①患者主诉有眼部干涩感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、眼红和视力波动等主观症状之一,中国干眼问卷量表 ≥ 7 分或OSDI ≥ 13 分;同时患者荧光素染色泪膜破裂时间(fluorescein breakup time, FBUT) ≤ 5 s或NIBUT < 10 s或Schirmer I试验 ≤ 5 mm/5 min,可诊断干眼。②患者有干眼相关症状,中国干眼问卷量表 ≥ 7 分或OSDI ≥ 13 分;同时患者FBUT > 5 s且 ≤ 10 s或NIBUT为10~12 s, Schirmer I试验 > 5 mm/5 min且 ≤ 10 mm/5 min,则须采用荧光素钠染色法检查角结膜,染色阳性(≥ 5 个点)可诊断干眼。

六、统计学处理

所有数据均采用SPSS 26.0统计学软件进行处理。年龄符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验进行组间比较;OSDI得分、ALT、Schirmer I、NIBUT、TMH、病程和APRI采用中位数(四分位数)[M(P25, P75)]表示,采用Mann-Whitney U 检验进行组间比较。对性别及干眼检查是否有异常的定性资料采用Pearson χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组患者OSDI得分及分组

69例肝病患者中无症状组患者36例(52.17%), OSDI得分为4.17(0.52, 8.33)分;有症状患者33例(47.83%), OSDI得分为22.92(16.67, 39.59)分。两组患者OSDI得分差异有统计学意义($Z = -7.15$ 、 $P < 0.001$)。无症状组患者中男性23例、女性13例;有症状组患者中男性19例、女性14例,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.29$ 、 $P = 0.59$)。无症状组患者年龄为(47.17 ± 12.77)岁,有症状组患者年龄为(43.45 ± 12.92)岁,差异无统计学意义($t = 1.20$ 、 $P = 0.24$)。见表1。

表1 两组慢性丙型肝炎患者的基本资料

组别	例数	性别(例,男/女)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	OSDI得分[M(P25, P75)]
无症状组	36	23/13	47.17 \pm 12.77	4.17 (0.52, 8.33)
有症状组	33	19/14	43.45 \pm 12.92	22.92 (16.67, 39.59)
统计量		$\chi^2 = 0.29^a$	$t = 1.20$	$Z = -7.15$
P值		0.59	0.24	< 0.001

注: Pearson 卡方检验

二、无症状组和有症状组患者丙型肝炎病毒肝炎病程及相关指标

无症状组和有症状组患者HCV感染病程分别为7 (3.25, 12) 年和11 (7, 16) 年, 有症状组患者HCV感染病程显著长于无症状组, 差异有统计学意义 ($Z = -2.40$ 、 $P = 0.02$)。无症状组和有症状组患者ALT水平分别为79 (45.75, 128.75) U/L和77 (42.5, 117.5) U/L, 差异无统计学意义 ($Z = -0.14$ 、 $P = 0.89$)。无症状组和有症状组患者APRI分别为0.62 (0.34, 0.88) 和0.78 (0.61, 1.03), 有症状组患者APRI显著高于无症状组, 差异有统计学意义 ($Z = -2.01$ 、 $P = 0.04$)。见表2。

三、无症状组和有症状组患者干眼诊断

69例肝病患者中, 诊断为干眼者27例共48只眼, 其中男性14例, 女性13例; 干眼患病率为39.13%, 其中男性为33.33%, 女性为48.15%。69例患者角膜荧光素钠染色均未见明显着染。27例诊断干眼的患者中, 单纯NIBUT_{av} < 10 s者18例共30只眼 (66.67%); 单纯Schirmer I 试验 ≤ 5 mm/5 min者3例共6只眼 (11.11%); NIBUT_{av} < 10 s且Schirmer I 试验 ≤ 5 mm/5 min者5例共

10只眼 (18.52%); 1例患者的1只眼NIBUT_{av} < 10 s, 另一只眼Schirmer I 试验 ≤ 5 mm/5 min (4.17%)。

无症状组36例患者共72只眼中有22例共35只眼NIBUT_{av}和 (或) Schirmer I 试验符合干眼诊断。22例干眼检查阳性的患者中单纯NIBUT_{av} < 10 s者18例共28只眼 (81.82%); 单纯Schirmer I 试验 ≤ 5 mm/5 min者3例共5只眼 (13.64%); 1例患者 (4.55%) 1只眼NIBUT_{av} < 10 s且Schirmer I 试验 ≤ 5 mm/5 min, 另一只眼NIBUT_{av} < 10 s。见表3。

三、无症状组与有症状组患者干眼检查指标

无症状组和有症状组患者的Schirmer I 分别为12.5 (8.25, 17.75) mm/5 min和11 (6, 19.25) mm/5 min, 差异无统计学意义 ($Z = -1.15$ 、 $P = 0.25$)。

无症状组和有症状组患者的NIBUT_{av}分别为12.1 (6.35, 20.65) s和7.95 (4.78, 13.32) s。有症状组NIBUT_{av}低于无症状组, 差异有统计学意义 ($Z = -3.77$ 、 $P < 0.001$)。

无症状组和有症状组患者的TMH分别为0.26 (0.19, 0.34) mm和0.24 (0.20, 0.28) mm, 差异无统计学意义 ($Z = -0.96$ 、 $P = 0.34$)。见表4。

表2 两组患者丙型肝炎病毒肝炎病程及相关指标 [M (P25, P75)]

组别	病程 (年)	ALT (U/L)	APRI
无症状组	7 (3.25, 12)	79 (45.75, 128.75)	0.62 (0.34, 0.88)
有症状组	11 (7, 16)	77 (42.5, 117.5)	0.78 (0.61, 1.03)
Z值	-2.40	-0.14	-2.01
P值	0.02	0.89	0.04

表3 无症状组和有症状组患者干眼诊断

组别	例数	干眼检查阳性例数 [例 (%)]	干眼检查阳性眼数 [只 (%)]
无症状组	36	22 (61.11)	35 (48.61)
有症状组	33	27 (81.81)	48 (72.72)
χ^2 值		14.77	13.36
P值		0.002	0.004

注: Pearson 卡方检验

表4 无症状组和有症状组患者干眼指标 [M (P25, P75)]

组别	例数	Schirmer I	NIBUT _{av}	TMH
无症状组	36	12.5 (8.25, 17.75)	12.1 (6.35, 20.65)	0.26 (0.19, 0.34)
有症状组	33	11 (6, 19.25)	7.95 (4.78, 13.32)	0.24 (0.20, 0.28)
Z值		-1.15	-3.77	-0.96
P值		0.25	< 0.001	0.34

讨 论

“干眼”一词最早由瑞典眼科医师Honrid sjören在眼干、口干及关节痛三联征中提出^[10]。近年来随着人类居住环境、生活以及工作方式的改变,尤其是电子设备逐渐普及应用以来,干眼发病率显著升高。CHC为全球范围尤其是我国的常见病,全球范围75%~85%急性HCV感染者会发展为慢性HCV感染,继而发展为CHC,是威胁人民健康的严重公共卫生问题之一^[2]。既往研究表明,丙型肝炎可伴发多种眼部疾病,如角结膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎和视网膜炎等,其中以眼表受累最为常见^[3, 11-12], HCV感染与干眼发病相关^[3-4]。故研究干眼在CHC患者中的临床特征具有重要意义。

目前研究表明肝病与干眼相关的发病机制主要有以下几个方面:①肝病患者泪液分泌量及泪液乳铁蛋白浓度均降低^[13],可能是因泪腺腺泡细胞被淋巴细胞浸润导致的功能障碍^[14]。②肝脏是参与免疫反应的淋巴器官,也是自身免疫反应的靶点,肝脏疾病经常与自身免疫病有关^[15],而干眼是自身免疫疾病最常见的眼部表现^[16]。③泪腺和睑板腺均存在雄激素和雌激素受体^[17]。雄激素对眼表组织的影响以正向作用为主,即促进泪腺和睑板腺等腺体分泌,而雌激素对眼表组织的影响则以负向作用为主。当雄激素缺乏时,眼表组织会发生炎症反应因子水平增高、出现自身免疫反应、角膜修复能力下降、睑板腺泪腺分泌功能障碍以及眼表黏蛋白分泌量减少等一系列变化^[18]。肝脏作为参与性激素代谢和转化的重要器官,其病变会引起体内性激素的变化,从而可能影响干眼的发生^[19]。④治疗肝病所用的干扰素 α -2b和利巴韦林等抗病毒药物会产生自身免疫反应,造成结膜上皮鳞状化生,杯状细胞减少,从而造成干眼,即使在停药6个月后,这种影响仍然存在^[20]。

既往研究发现在干眼患者群体中, HCV感染率为普通人群的10倍^[21],患者泪液分泌减少,其具体发病机制尚未完全明确,可能与HCV感染导致泪腺产生炎症反应,从而对腺泡细胞造成直接破坏,且与病毒引发的免疫功能障碍而损伤腺泡细胞相关^[22-25]。研究表明^[26],干燥综合征等自身免疫病和HCV感染亦具有相关性,而干眼是自身免疫疾病最常见的眼部表现^[16]。

世界范围内干眼发病率为5.5%~33.7%,

我国的干眼发病率为21%~30%^[27]。本研究69例慢性丙型肝炎患者中,诊断干眼者27例(39.13%),较正常人群高,但显著低于国内以往报道(74.19%)^[28]。本研究引入了2020年中国干眼专家共识中OSDI调查问卷得分这一症状学诊断标准,而在无症状组患者中检出22例共35只眼NIBUT_{av}和(或)Schirmer I试验符合干眼诊断的病例。干眼的临床症状多样,且易受患者认知水平、社会心理因素以及文化程度等影响,但目前国内外对于干眼的诊断缺乏统一标准,导致干眼发病率存在一定差异。同时既往研究也表明,丙型肝炎患者角膜知觉较健康人群下降^[3],导致其对眼表的不适症状不敏感,从而会造成OSDI得分偏低。Cacoub等^[4]发现,仅10% HCV感染者有口干和(或)眼干症状。Abe等^[13]也发现虽然丙型肝炎患者泪液分泌量及泪液乳铁蛋白浓度均降低,但仅7.1%患者主诉有干眼症状。提示对于丙型肝炎患者即便其缺乏干眼的主观症状或主观症状轻微,干眼检查亦非常必要。

在性别分布方面,国内流行病学调查显示,丙型肝炎病例男性较多,男女比例为1.43:1^[29],与本研究病例性别组成类似。本研究中27例女性丙型肝炎患者中,诊断干眼者13例(48.15%);42例男性丙型肝炎患者中,诊断干眼者14例(33.33%),女性干眼患病率高于男性,与既往研究相符^[27]。年龄同样是干眼发生的危险因素,但因本研究中两组患者年龄差异无统计学意义,故尚待进一步分析。

目前,国内外对干眼缺乏统一的分类标准,我国最新标准将干眼分为水液缺乏型、脂质异常型、黏蛋白异常型、泪液动力学异常型及混合型5类,其中以泪液蒸发过强型最为常见^[1, 30]。既往研究表明,丙型肝炎可造成泪液分泌量减少及乳铁蛋白降低,并且乳铁蛋白的发生改变晚于泪液分泌量变化^[3]。本研究入组患者Schirmer I结果均偏低,与既往研究相符;既往研究将此结果与健康人群泪液分泌量进行比较,差异具有统计学意义^[3]。本研究入组患者的TMH值也仅为泪液分泌减少,但尚未达0.2 mm的干眼诊断界值^[31-32];但因TMH受眼部解剖因素影响较大,故未列入干眼的诊断标准。

泪膜不稳定会引起眼表局部干燥和高渗透性,从而引起眼表上皮细胞受损,并引发杯状细胞黏蛋白分泌障碍^[33],丙型肝炎也会造成黏蛋白分泌下降^[13],患者会因此产生眼部自觉症状。本研究中

两组患者干眼相关检查异常均以NIBUT下降为主,且两组患者NIBUT差异有统计学意义,与OSDI评分相符。本研究采用眼表综合分析仪非接触式测量NIBUT和TMH,对眼表的人为扰动小,避免了FBUT对于泪膜真实状态的影响,且非接触式操作更便于在感染性性病患者中开展。但泪膜稳定性下降的具体成因尚待进一步研究。

本研究也分析有症状组和无症状组患者HCV感染病程的差异,无症状组患者HCV感染病程短于有症状组,差异有统计学意义。Gomes等^[3]发现乳铁蛋白减少晚于泪液分泌减少,因而对于HCV感染病史较长的人群,其导致泪液异常的因素增多,造成其干眼症状出现或加重。而在CHC病程中,眼表环境的改变和泪膜成分的变化尚需进一步研究。

另外,本研究中无症状组和有症状组患者血清ALT水平差异无统计学意义。ALT水平可反映肝细胞损害程度,但与丙型肝炎患者肝组织炎症反应程度和病情严重程度不平行。在CHC患者中,约30%患者ALT正常,40%患者ALT低于检测正常值上限的2倍^[34]。本研究中大部分患者ALT水平平均低于检测正常值上限的2倍,与既往报道一致^[34]。

APRI由Wai等^[35]于2003年提出,在临床上用于评估肝纤维化及肝硬化程度,具有良好的诊断价值。本研究中无症状组患者APRI低于有症状组。HCV感染后疾病进展缓慢,感染20年肝硬化发生率为5%~15%^[6],这期间会发生肝脏纤维化。一般而言,肝纤维化和HCV感染病程呈正比^[36],肝纤维化程度越高,APRI得分相应升高。本研究中有症状组患者HCV感染病程较无症状组患者长,APRI得分较无症状组患者高,亦说明肝纤维化程度影响干眼的发生,与既往研究相符^[37]。

综上,干眼在丙型肝炎患者群体发病率高于普通人群,泪液分泌量减少,泪膜稳定性也可见下降,泪膜稳定性降低是CHC患者干眼症状的主要因素。有干眼症状且HCV感染病程较长,APRI得分较高者;且无主观干眼症状的慢性丙型肝炎患者干眼检查亦可见阳性表现,应引起广大医师尤其是眼科及肝病科医师的充分重视。

参 考 文 献

- [1] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 定义和分类(2020年)[J]. 中华眼科杂志,2020,56(6):418-422.
- [2] 中华预防医学会医院感染控制分会,中华医学会感染病学分会,中华预防医学会感染性疾病防控分会,等. 中国丙型肝炎医院感染防控指南(2021年版)[J]. 中国感染控制杂志,2021,20(6):487-493.
- [3] Gomes RL, Marques JC, Albers MB, et al. Ocular surface and hepatitis C[J]. Arq Bras Oftalmol,2011,74(2):97-101.
- [4] Cacoub P, Renous C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients[J]. Medicine,2000,79(6):47-56.
- [5] 斯崇文,贾辅衷主编. 感染病学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2004:309.
- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2020,23(1):S33-S52.
- [7] Nemeth O, Langenbucher A, Eppig T, et al. Ocular surface disease index and ocular thermography in keratoconus patients[J]. J Ophthalmol,2020,13(56):157-183.
- [8] Yazdani M, Elgstoen K, Rootwelt H, et al. Tear metabolomics in dry eye disease: A review[J]. Int J Mol Sci,2019,20(15):239-255.
- [9] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 检查和诊断(2020年)[J]. 中华眼科杂志,2020,56(10):741-747.
- [10] Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women[J]. Am J Ophthalmol,2003,136(2):318-326.
- [11] Kadhar SR, Belair ML, Jun AS, et al. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia[J]. Arch Ophthalmol,2007,125(6):852-853.
- [12] Pedro C, Carlos M, Rita G, et al. Peripheral ulcerative keratitis associated with HCV-related cryoglobulinemia[J]. Case Rep Ophthalmol Med, 2017,2017:9461937.
- [13] Abe T, Nakajima A, Matsunaga M, et al. [J]. Br J Ophthalmol,1999,83(6):684-687.
- [14] Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome[J]. Curr Opin Rheumatol,2000,12(5):391-398.
- [15] Santis MD, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol,2013,27(4):543-551.
- [16] Karp JK, Akpek EK, Anders RA. Autoimmune hepatitis in patients with primary Sjögren's syndrome: a series of two hundred and two patients[J]. Int J Clin Exp Pathol,2010,3(6):582-586.
- [17] Wickham LA, Gao J, Toda I, et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye[J]. Acta Ophthalmol Scand,2000,78(2):146-153.
- [18] Vehof J, Hysi PG, Hammond CJ. A Metabolome-Wide study of dry eye disease reveals serum androgens as biomarkers[J]. Ophthalmology,2017,124(4):505-511.
- [19] Wong M, Dodd MM, Masiowski P, et al. Tear osmolarity and subjective dry eye symptoms in migraine sufferers[J]. Can J Ophthalmol,2017,52(5):513-518.
- [20] Huang FC, Shih MH, Tseng SH, et al. Tear function changes during interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C[J]. Cornea,2005,24(5):561-566.
- [21] Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, et al: Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection[J]. Arthritis Rheum,1996,39(7):1166-1171.

- [22] Roca B. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*,2004,22(8):467-470.
- [23] Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, et al. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases[J]. *Medicine (Baltimore)*,2005,84(2):81-89.
- [24] Verbaan H, Carlson J, Eriksson S, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients[J]. *J Intern Med*,1999,245(2):127-132.
- [25] Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection[J]. *Am J Med Sci*,2003,325(3): 135-148.
- [26] Popov Y, Salomon-Escoto K. Gastrointestinal and hepatic disease in Sjögren syndrome[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2018,44(1):143-151.
- [27] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J]. *中华眼科杂志*,2013,49(1):73-75.
- [28] 陈超, 郭纯刚, 曹志军, 等. 肝病患者干眼症患病情况分析[J]. *职业与健康*,2012,28(22):2839-2840.
- [29] 中联肝健康促进中心, 中华医学会肝病学会分会, 中华医学会检验医学分会, 等. 中国丙型肝炎病毒院内筛查管理流程(试行)[J]. *临床肝胆病杂志*,2021,37(7):1534-1539.
- [30] Galor A, Feuer W, Lee DJ, et al. Ocular surface parameters in older male veterans[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2013,54(2):1426-1433.
- [31] Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report[J]. *Ocular Surface*,2017,15(3):539-574.
- [32] Sang X, Li Y, Yang L, et al. Lipid layer thickness and tear meniscus height measurements for the differential diagnosis of evaporative dry eye subtypes[J]. *Int J Ophthalmol*,2018,11(9):1496-1502.
- [33] Harrison WW, Begley CG, Liu HX, et al. Menisci and fullness of the blink in dry eye[J]. *Optom Vis Sci*,2008,85(8):706-714.
- [34] 陈宏宇, 亢倩, 罗皓, 等. 真实世界中不同ALT、AST水平慢性丙型肝炎患者对直接抗病毒药物治疗的病毒学应答及肝纤维化指标变化情况[J]. *临床肝胆病杂志*,2021,37(2):314-317.
- [35] Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*,2003,38(2):518-526.
- [36] 曹振环, 邹梦娜, 陈新月. 丙型肝炎病毒感染至肝硬化的影响因素分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2009,3(1):38-43.
- [37] Gumus K, Yurci A, Mirza E, et al. Evaluation of ocular surface damage and dry eye status in chronic hepatitis C at different stages of hepatic fibrosis[J]. *Cornea*,2009,28(9):997-1002.
- (收稿日期: 2022-04-27)
(本文编辑: 孙荣华)

王胜男, 孙挥宇, 接英, 等. 慢性丙型肝炎患者干眼临床特征 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2023,17(1):48-54.