

· 临床论著 ·

干扰素治疗慢性丙型肝炎患者所致视网膜病变的特征性分析

毛菲菲 孙挥宇 李丹 游启生

【摘要】目的 观察使用干扰素治疗的慢性丙型肝炎(HCV)患者出现视网膜病变的特征。方法 接受干扰素治疗后出现视网膜病变的患者共24例纳入研究。所有患者均进行矫正视力、裂隙灯显微镜、散瞳间接检眼镜、眼底彩色照相检查。眼底检查由具有丰富经验的眼底病医生完成。观察所有患者的眼底病变特征。结果 本研究24例患者中男性16例,女性8例,男女比例为2:1;年龄21~78岁,平均年龄(48±14)岁。24例患者中有35只眼眼底异常,双眼发病13例,单眼发病11例。12例患者使用后出现视物模糊。眼底检查中:35只患眼中17例23只眼,占患眼的65.7%;眼底表现为单纯棉绒斑,单纯视网膜出血2例2只眼,占患眼的5.7%;棉绒斑合并视网膜出血8例10只眼,占患眼的28.6%。棉绒斑及出血多位于视盘旁颞上或颞下血管附近,少数可散布于全后极部血管旁;其出血部位多位于棉绒斑旁,表现为后极部火焰状、点状出血或Roth斑。结论 干扰素所致眼底视网膜病变最常见的特征为棉绒斑,使用后建议定期随访。

【关键词】视网膜病变;棉绒斑;慢性丙型肝炎;干扰素

Characteristic analysis of retinopathy associated with interferon therapy in patients with chronic hepatitis C MAO Feifei*, SUN Huiyu, LI Dan, YOU Qisheng. *Department of Ophthalmology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: SUN Huiyu, Email: sunhuiyu123@126.com

【Abstract】 Objective To observe and analyze the retinopathy associated with interferon therapy in patients with chronic hepatitis C (CHC). **Methods** Twenty-four CHC patients (including 16 men and 8 women) with retinopathy were collected. The detailed ocular examinations including corrected visual acuity, intraocular pressure, slit lamp microscope, indirect ophthalmoscope and color fundus photography were done in 24 patients. Fundus examinations were carried out by experienced ocular fundus doctors and the retinopathy characteristics were recorded. **Results** The age of the patients varied from 21 to 78 years, with the average of 48±14 years old. Total of 35 eyes were found with retinopathy in 24 patients among which 13 patients were found with bilateral retinopathy and 11 patients with unilateral retinopathy. Blurred vision were found in 12 patients. Cotton-wool spots (CWS) without retinal hemorrhage, mostly located close to temporal peripapillary vessels, were found in 23 eyes (65.7%) of 17 patients. Two eyes (5.7%) of 2 cases were found to have flaming or spotting hemorrhage located in posterior pole. Ten eyes (28.6%) of 8 cases were found to have retinal hemorrhage mostly located near CWS. **Conclusions** CWS are the most common ocular lesions in retinopathy associated with interferon therapy in patients with CHC. The patients should be followed up after treatment.

【Key words】 Retinopathy; Cotton-wool spots; Chronic hepatitis C; Interferon

目前,丙型肝炎是一种全世界范围内常见的肝脏疾病,且有发展为肝硬化和肝细胞癌的风险,现有的有效治疗方法仅限于干扰素或其联合利巴

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.04.006

作者单位:100015北京,首都医科大学附属北京地坛医院眼科(毛菲菲、孙挥宇、李丹);首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心(游启生)

通讯作者:孙挥宇,Email: sunhuiyu123@126.com

韦林治疗,近年来有较多干扰素治疗引起不良反应的报道,多为全身不良反应如流感样症状,中度发热,寒颤,皮疹,低血压,周围神经病变和血小板减少等^[1],而鲜有关于眼部不良反应的相关报道。本研究通过观察接受干扰素治疗的慢性丙型肝炎患者的眼底情况,以了解其视网膜病变

的特征并进行相关分析。

资料与方法

一、研究对象

选取2010年1月至2013年9月在本院眼科就诊接受干扰素治疗并出现眼底病变的患者共24例纳入研究进行回顾性分析。排除：合并慢性乙型肝炎患者；合并高血压、糖尿病及肾病患者；合并人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染及获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者。其中，男性16例，女性8例，男女比例为2:1；年龄21~78岁，平均年龄(48±14)岁。

二、研究方法

所有患者均进行矫正视力、眼压、裂隙灯显微镜、散瞳间接检眼镜、眼底彩色照相检查。眼底检查由具有丰富经验的眼底病医生完成。观察所有患者的眼底病变特征。

16例患者随访时间为1个月~2年，其余8例患者因至外地未能复诊。观察并记录随访患者的眼底病变发展情况。

结 果

一、患者的基本情况

本研究24例患者共35只眼发病，其中双眼发病11例，单眼发病13例。12例患者因视物模糊就诊，其余均为眼科常规检查发现。所有患眼矫正视

力0.6~1.2，视力<0.3者0只眼，0.3~0.8者7只眼，>0.8者28只眼。其中使用长效干扰素者16例，使用短效干扰素者8例。

发现时间为干扰素使用后2周~7个月，中位时间为2个月。

二、患者的眼底情况

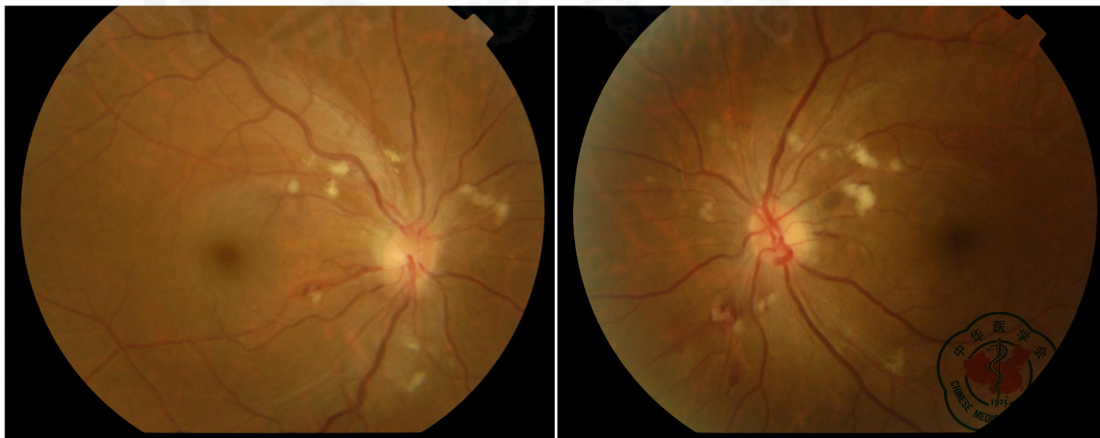
眼底检查发现，35只患眼中17例23只眼，占患眼的65.7%，眼底表现为单纯棉绒斑，单纯视网膜膜出血2例2只眼，占患眼的5.7%，棉绒斑合并视网膜膜出血8例10只眼，占患眼的28.6%。棉绒斑及出血多位于视盘旁颞上或颞下血管附近，少数可散布于全后极部血管旁；其出血部位多位于棉绒斑旁，表现为后极部火焰状、点状出血或Roth斑(见图1)。

完成随访的16例患者中，10例患者病灶在干扰素治疗情况下出现此消彼长的情况。6例患者病灶逐渐消退。

讨 论

干扰素(interferon, IFN)是机体细胞受病毒感染或其他诱生刺激下产生的一组分泌性糖蛋白细胞因子，具有抑制病毒复制、免疫调节及抗肿瘤等多种效应，是人体天然防御机制之一。其广泛应用于各种病毒性感染，如慢性丙型肝炎的治疗等。干扰素分为 α 、 β 、 δ 、 γ 、 ϵ 、 κ 、 τ 和 ω 等多种类型，目前临床治疗应用最广泛的是重组人干扰素 α 。

关于干扰素所导致的眼底不良反应除了最常见的视网膜病变外还可能出现缺血性视神经病变^[2]，黄斑囊样水肿^[3]，视网膜分支静脉阻塞^[4]以及新生血管性青光眼^[5]。本研究中，24例患者并未出现其



注：可见后极部大量棉绒斑、视网膜浅层出血及roth斑

图1 同一患者干扰素治疗后右眼及左眼的彩色眼底像

他不良反应,均表现为以棉绒斑和视网膜出血为主的视网膜病变。

干扰素相关视网膜病变最早由 Ikebe 等^[6]于 1990 年发现,其报道了 1 例 39 岁应用干扰素治疗的患者眼底出现视网膜出血及棉绒斑。但至今仍无明确的病因,但不少科学家提出了假设:① Guyer 等^[7]推测:在应用干扰素治疗患者中观察到免疫复合物的沉积、淋巴细胞渗透和视网膜毛细血管炎症引起缺血的变化。② Nishiwaki 等^[8-9]建立了一个大鼠视网膜微循环模型,证实干扰素可以激活白细胞,白细胞对血管内皮细胞的黏附能力增强。在干扰素相关的视网膜病变中可以发现激活的白细胞和由毛细血管梗塞所产生的高毒性物质。③另外有研究发现^[10-11]:干扰素治疗的丙型肝炎患者血液中可以发现高浓度的血浆激活补体 5, 其为一个潜在血管内血小板激活物。因高浓度的补体 5 激活补体可以导致视网膜毛细血管的梗塞,从而引起毛细血管无灌注区,棉绒斑及视网膜出血。

本研究中发现,干扰素使用 2 周后即可出现视网膜病变,通常在 2 个月内出现,Nagaoka 等^[12]发现干扰素治疗 2 周后患者视网膜血液流速明显增快,而血管内皮细胞在视网膜血流上起了很重要的作用。棉绒斑是干扰素相关视网膜病变最为常见的表现,其次为视网膜出血,多位于后极部视盘周围,这些病灶为不对称且可消退的,在随访过程中,使用干扰素时,大部分患者病灶可逐渐减少或此消彼长。所以在使用干扰素的过程中应定期复查眼底。

目前治疗方法多为干扰素联合利巴韦林治疗,利巴韦林最常发生的不良反应为溶血性贫血^[13],贫血也可以引起视网膜病变,但通常在血红蛋白降至 6~7 g/dl 以下时才会发生^[14],也有报道过使用利巴韦林引发结膜炎的不良反应^[15]。Khakoo 等^[16]研究表明两种药联合应用的安全性同用其中任一种是差不多的。另一项研究也证明利巴韦林能加强干扰素的作用,但不会增加后者的不良反应^[17]。因此,利巴韦林对眼部并发症到底有多大影响还不得而知,这将在今后的研究中逐步分析。

Abe 等^[18]发现当丙氨酸氨基转移酶下降 20% 时,视网膜病变却加重了,提示肝功能异常并不是导致视网膜病变的因素。而其他一些研究表明糖尿病、高血压、贫血及动脉硬化可能与视网膜缺血表现有关^[19-20],是干扰素相关视网膜病变的危险因素。故对于合并以上病变的慢性丙型肝炎患者使用干扰素时建议常规检查眼底,并定期随访。

干扰素相关视网膜病变的发生率各研究所得的

结论相差较大,为 18%~86%^[21-22],干扰素相关视网膜病变的发生率不低,值得关注。干扰素治疗中定期复查眼底十分重要。

参考文献

- 1 Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR Jr, et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications[J]. JAMA,1991,266(10):1375-1383.
- 2 Berg KT, Nelson B, Harrison AR, et al. Pegylated interferon alpha-associated optic neuropathy[J]. J Neuroophthalmol,2010,30(2):117-122.
- 3 Shimura M, Saito T, Yasuda K, et al. Clinical course of macular edema in two cases of interferon-associated retinopathy observed by optical coherence tomography[J]. Jpn J Ophthalmol,2005,49(3):231-234.
- 4 Fujikawa Y, Fujikawa E, Hasebe S, et al. A case of recurrent branch retinal vein occlusion following systemic interferon therapy[J]. J Rev Clin Ophthalmol (Ganka Rinsyo Iho),1996,90(2):157-159.
- 5 Ayaki M. Development of neovascular glaucoma in the course of interferon alfa therapy for hepatitis type C[J]. Br J Ophthalmol,1994,78(3):238.
- 6 Ikebe T, Nakatsuka K, Goto M. A case of retinopathy induced by intravenous administration of interferon[J]. Folia Ophthalmol Jpn,1990,41(11):2291-2296.
- 7 Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, et al. Interferon-associated retinopathy[J]. Arch Ophthalmol,1993,111(3):350-356.
- 8 Nishiwaki H, Ogura Y, Miyamoto K, et al. Prednisolone, platelet-activating factor receptor antagonist, or superoxide dismutase reduced leukocyte entrapment induced by interferon alpha in retinal microcirculation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,1997,38(5):811-816.
- 9 Nishiwaki H, Ogura Y, Miyamoto K, et al. Interferon alfa induces leukocyte capillary trapping in rat retinal microcirculation[J]. Arch Ophthalmol,1996,114(6):726-730.
- 10 Sugano S, Suzuki T, Watanabe M, et al. Retinal complications and plasma C5a levels during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C[J]. Am J Gastroenterol,1998,93(12):2441-2444.
- 11 Sugano S, Yanagimoto M, Suzuki T, et al. Retinal complications with elevated circulating plasma C5a associated with interferon-therapy for chronic active hepatitis C[J]. Am J Gastroenterol,1994,89(11):2054-2056.
- 12 Nagaoka T, Sato E, Takahashi A, et al. Retinal circulatory changes associated with interferon-induced retinopathy in patients with hepatitis C[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2007,48(1):368-375.
- 13 Alexander G, Walsh K. Chronic viral hepatitis[J]. Int J Clin Pract,2000,54(7):450-456.
- 14 Holt JM, Gordon-Smith EC. Retinal abnormalities in diseases of the blood[J]. Br J Ophthalmol,1969,53(3):145-160.
- 15 Mukesh M. Physicians' Desk Reference Companion Guide, 55th ed[M]. Montvale NJ: Medical Economics,2001:1547-1549.
- 16 Khakoo S, Glue P, Grellier L, et al. Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions[J]. Br J Clin Pharmacol,1998,46(6):563-570.
- 17 Schalm SW, Hansen BE, Chemello L, et al. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from

- European centers[J]. J Hepatol,1997,26(5):961-966.
- 18 Abe T, Nakajima A, Satoh N, et al. Clinical characteristics of hepatitis C virus-associated retinopathy[J]. Jpn J Ophthalmol,1995,39(4):411-419.
- 19 Cuthberton FM, Davies M, McKibbin M. Is screening for interferon retinopathy in hepatitis C justified[J]. Br J Ophthalmol,2004,88(12):1518-1520.
- 20 Kim ET, Kim LH, Lee JI, et al. Retinopathy in hepatitis C patients due to combination therapy with pegylated interferon and ribavirin[J]. Jpn J Ophthalmol,2009,53(6):598-602.
- 21 Jain K, Lam WC, Waheeb S. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin[J]. Br J Ophthalmol,2001,85(10):1171-1173.
- 22 Ogata H, Suzuki H, Shimizu K, et al. Pegylated interferon-associated retinopathy in chronic hepatitis C patients[J]. Jpn J Ophthalmol,2006,50(3):284-298.

(收稿日期: 2014-02-19)
(本文编辑: 孙荣华)

毛菲菲, 孙挥宇, 李丹, 等. 干扰素治疗慢性丙型肝炎患者所致视网膜病变的特征性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(4): 477-480.

