

·短篇论著·

直接抗病毒药物治疗六例丙型肝炎病毒相关性皮肤损害患者的回顾性研究

赵蕴玉¹ 贺彩妮¹ 高培根¹ 刘莹² 姚雷清² 高蓉² 刘佳姝² 魏伏^{1,3} 李慎⁴
朱龙飞² 李政霄² 纪泛扑^{1,5,6}

【摘要】目的 探讨基于索磷布韦方案治疗丙型肝炎病毒(HCV)相关性皮肤损害的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析2016年2月至2019年9月西安交通大学第二附属医院收治的6例HCV相关性皮肤损害患者接受基于索磷布韦方案治疗的效果和安全性。评估其持续病毒学应答(SVR12)率,治疗过程和治疗结束后肝功能和皮损症状的变化以及安全性。**结果** 6例患者年龄25~56岁;其中5例女性;2例肝硬化;3例基因型为HCV 1b,3例基因型为HCV 2a。皮损分别表现为阴囊湿疹、结节性痒疹、结节性红斑、扁平苔藓、干燥综合征和混和冷球蛋白血症相关皮损。2例患者病理确诊为HCV相关性皮损,4例患者临床诊断为HCV相关性皮损。患者接受索磷布韦/维帕他韦(3例)、索磷布韦/雷迪帕韦(2例)12周或索磷布韦/利巴韦林(1例)24周治疗。与基线水平相比,治疗结束或随访12周的丙氨酸氨基转移酶(ALT)显著降低、白蛋白(ALB)不变或升高,6例患者均获得SVR12且皮损均明显缓解。3例患者(阴囊湿疹、结节性痒疹、干燥综合征)皮损完全治愈,其他皮损包括结节性红斑、扁平苔藓、混和冷球蛋白血症相关皮损明显缓解,但需要接受免疫抑制剂和(或)细胞毒药物维持治疗。治疗期间未出现明显不良反应,随访期间皮损无复发。**结论** HCV可引起不同的肝外皮肤表现,基于索磷布韦的无干扰素方案治疗HCV相关皮肤损害有效且安全性良好。对于皮肤疾病经对症治疗后果欠佳者,需要尽早行HCV筛查,确诊HCV感染后建议尽快给予抗病毒治疗。

【关键词】 肝炎病毒, 丙型; 肝外临床表现; 皮肤; 抗病毒药; 索磷布韦

A retrospective study of 6 patients with hepatitis C virus associated cutaneous manifestations treated with direct-acting antivirals Zhao Yunyu¹, He Caini¹, Gao Peigen¹, Liu Ying², Yao Leiqing², Gao Rong², Liu Jiashu², Wei Fu^{1,3}, Li Shen⁴, Zhu Longfei², Li Zhengxiao², Ji Fanpu^{1,5,6}. ¹Department of Infectious Diseases, ²Department of Dermatology, ³National-Local Joint Engineering Research Center of Biodiagnostics & Biotherapy, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; ⁴Department of Critical Care Medicine, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an 710004, China; ⁵Institute of Virus, Shaanxi Province Center for Diseases Control and Prevention, Xi'an 710004, China; ⁶Shaanxi Provincial Clinical Research Center for Hepatic and Splenic Diseases, Xi'an 710004, China
Corresponding author: Ji Fanpu, Email: jifanpu1979@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effect and tolerability of sofosbuvir-based regimens for hepatitis C virus (HCV) associated cutaneous manifestations. **Methods** The effect and tolerability of sofosbuvir-based direct-acting antivirals (DAAs) regimens for 6 patients with HCV infection and cutaneous manifestations in the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University were analyzed, retrospectively. The sustained virologic response at 12 weeks after end-of-treatment (SVR12), changes liver function, remission of skin lesions and safety during and after treatment were evaluated, respectively. **Results** The age of the 6 patients were 25-56 years old; including 5 female, 2 cases with cirrhosis, 3 cases with HCV genotype 1b and 3 cases with HCV genotype 2a.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.06.012

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划资助(No. 2017JM8092); 中央高校基本科研业务费(No. Nxyz012019107); 西安交通大学医学部国家级后备人选菁英计划(No. 305)

作者单位: 710004 西安市, 西安交通大学第二附属医院感染科¹、皮肤科²、生物诊断与治疗国家地方联合工程中心⁵; 710004 西安市, 西安市第四医院重症医学科³; 710004 西安市, 陕西省疾控中心病毒所⁴; 710004 西安市, 陕西省肝脾疾病临床医学研究中心⁶

通信作者: 纪泛扑, Email: jifanpu1979@163.com

The cutaneous manifestations included eczema scrotum, prurigo nodosa, erythema nodosum, lichen planus, Sjogren's syndrome and mixed cryoglobulinemia (MC)-associated rashes. Two patients were pathologically diagnosed as HCV-associated skin lesions, and 4 patients were clinically diagnosed. Patients received sofosbuvir/velpatasvir (3 cases) or sofosbuvir/ledipasvir (2 cases) for 12 weeks and sofosbuvir/ribavirin (1 case) for 24 weeks. There were significant reductions in serum alanine aminotransferase from baseline to the end-of-treatment and 12 weeks post-treatment, with slight increase or no change in serum albumin. All 6 patients achieved SVR12 and significant improvement of cutaneous manifestations. Three patients (eczema scrotum, prurigo nodosa and Sjogren's syndrome) achieved completed remission of skin lesions, other skin lesions (erythema nodosum, lichen planus and MC-associated rashes) that significantly relieved, but required immunosuppressive and (or) cytotoxic to maintain therapy. No patient had experienced significant side-effects and recurrence of skin damage during the follow-up. **Conclusions** HCV could cause different extrahepatic skin manifestations, sofosbuvir-based regimens achieved high SVR12 rate, and alleviated the skin lesions. Screening for HCV should be performed in patients with cutaneous manifestations as soon as possible when the effect of symptomatic therapy was unsatisfactory.

【Key words】 Hepatitis C virus; Extrahepatic manifestations; Skin; Direct-acting antivirals; Sofosbuvir

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染具有隐匿性, 在缺乏明显症状的情况下, HCV感染可以导致肝炎, 肝硬化甚至发展为肝细胞癌。除了靶向肝脏导致肝细胞炎症坏死外, HCV感染还可累及肝外器官和系统, 包括皮肤、肾脏、血液系统, 以及引起多种自身免疫性疾病^[1-2]。高达74%的HCV感染者有至少1种肝外症状, 其中约17%出现至少1种肝外皮肤表现^[3-4]。作为重要的HCV肝外靶器官, 皮肤损害可以有多种临床类型, 具体发病机制仍不清楚, 可能与病毒直接损伤和免疫复合物沉积有关。

在聚乙二醇化干扰素/利巴韦林抗HCV治疗时, 在治疗期间可能会出现多种皮肤不良反应, 包括干燥、瘙痒、湿疹、银屑病等, 部分皮肤损害严重者, 需要早期停止抗病毒治疗^[5-6]。直接抗病毒药 (direct-acting antivirals, DAAs) 开启了抗HCV治疗的新时代, 对于干扰素难治性患者包括老年人、失代偿性肝硬化、慢性肾脏疾病等患者均有效且安全性良好。无干扰素的DAAs少见引起皮肤不良反应, 已有少数的个案报道DAAs清除病毒后, 皮肤损害明显改善, 包括迟发性皮肤卟啉病 (porphyria cutanea tarda, PCT)、扁平苔藓 (lichen planus, LP) 和银屑病^[7-11]。本研究回顾性分析6例HCV感染相关性皮肤损害患者, 包括阴囊湿疹、结节性痒疹、结节性红斑、LP、干燥综合征 (Sjogren's syndrome) 和混合冷球蛋白血症 (mixed cryoglobulinemia syndrome, MCS) 相关皮损在DAA治疗后皮损的变化, 并评估接受基于索磷布韦无干扰素方案治疗的疗效和安全性, 现报道如下。

资料和方法

一、研究对象和纳入标准

收集西安交通大学第二附属医院感染科2016年2月至

2019年9月收治的6例接受DAAs无干扰素方案治疗的HCV相关性皮肤损害患者的临床资料。患者均符合丙型肝炎的诊断标准^[12]; 至少存在1种皮肤损害或经皮肤活检证实为HCV相关性皮损。排除标准包括: 年龄 < 18岁; 器官移植患者; 正进行化疗肿瘤患者; HIV/HBV重叠感染。

二、研究方法

描述治疗前的人口学特征, 并发症, 病毒特征 (HCV RNA定量, 基因型)。所有患者接受基于索磷布韦的无干扰素方案治疗12周或24周。观察治疗前和治疗过程中血清转氨酶、白蛋白及HCV RNA定量的变化。收集皮肤组织活检行病理学检查及免疫组织化学染色结果。所有患者治疗结束后随访 ≥ 3个月, 观察病毒应答情况和皮损变化, 以及有无新发皮损, 观察治疗过程中的安全性。

三、检测方法

HCV RNA定量采用7300 Realtime PCR仪 (购自美国ABI公司) 检测, 试剂购自中山大学达安基因公司, HCV RNA检测下限为100 IU/ml。HCV基因分型采用HCV RNA基因分型PCR试剂盒 (购自中山大学达安基因公司)。肝功能指标丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白 (albumin, ALB) 采用AU 2700全自动生物化学仪器分析仪 (购自日本Olympus) 检测。

四、疗效指标

1. 主要指标: 持续病毒学应答 (sustained virologic response 12 weeks, SVR12) 定义为治疗结束后12周血清HCV RNA载量低于检测下限; 治疗和随访期间皮损的变化。

2. 次要指标: 治疗前、治疗结束后血清转氨酶、白蛋白的变化; 安全性评估包括治疗过程出现发热、乏力、头痛、纳差、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、皮肤瘙痒以及肝功能失代偿等发生率。

结 果

一、一般资料

共纳入6例患者，年龄25~56岁，其中女性5例；3例基因型1b，3例基因型2a；2例合并有肝硬化。4例有明确输血史，1例有职业暴露史，1例HCV暴露史不详。6例均为初治患者。2例患者皮肤组织活检病理和免疫组织化学法确诊为HCV相关性皮损（结节性红斑和干燥综合征）；1例口腔黏膜活检确诊为LP，免疫组织化学染色显示抗HCV（-）（表1）。4例非病理确诊的患者，其临床诊断HCV相关性皮肤损害主要是基于既往无皮肤病史，抗病毒治疗后皮损症状和相应指标有明显改善。治疗前，2例患者ALT升高，2例患者ALB降低。

二、治疗和随访

患者接受索磷布韦（SOF）/维帕他韦（VEL）（3例）、SOF/雷迪帕韦（LDV）12周（2例）或SOF/利巴韦林（RBV）24周（1例）治疗，所有患者在治疗4周时HCV RNA载量低于检测下限，治疗过程中无严重不良反应发生，无患者提前中断治疗；治疗结束时病毒均低于检测下限，且均获得SVR12。治疗结束或随访12周ALT降至正常，ALB升高或维持不变。

病例1因反复阴囊湿疹伴瘙痒于外院皮肤科住院对症治疗1月，疗效不理想。于本院就诊，基线抗-HCV阳性，HCV RNA： 3.40×10^7 IU/ml，体格检查可见阴囊处皮肤

有红斑丘疹，伴糜烂和渗出。给予对症治疗，并接受SOF/LDV方案治疗，治疗4周皮疹较前明显改善，糜烂和渗出明显减少。治疗结束及随访期间病毒持续阴转，获得SVR12，且阴囊湿疹完全缓解（图1A~C），随访2年皮疹无复发。

病例2因胆囊结石住院治疗发现肝硬化，抗-HCV阳性，HCV RNA： 8.39×10^6 IU/ml。胆囊切除术后1个月于本科就诊，查体可见下肢和足背有较大的结节状红斑丘疹，伴渗出和明显的色素沉着，患者自述瘙痒明显。接受SOF/RBV治疗，患者获得SVR12，转氨酶复常（58 IU/L vs. 13 IU/L），皮损症状明显缓解，遗留少量色素沉着，无渗出、糜烂和瘢痕，瘙痒症状明显缓解（图1D~E）。

病例3因双下肢多发结节性红斑，伴浮肿、踝关节肿痛10个月，于外院皮肤科对症治疗效果不理想。基线HCV RNA： 1.38×10^6 IU/ml，FibroScan：10.9 KPa，皮肤组织活检病理显示结节性红斑，免疫组织化学染色显示抗-HCV（+++），确诊为HCV相关性结节性红斑（图2）。接受SOF/VEL治疗，治疗第4周时HCV RNA低于检测下限，且治疗结束及随访期间持续低于检测下限，皮损较前明显改善，但需要继续外用卤米松软膏，沙利度胺维持治疗。

病例4因反复口腔溃疡于本院就诊，基线抗-HCV阳性，HCV RNA 4.79×10^6 IU/ml，口腔黏膜活检病理结果为LP，免疫组织化学染色示抗-HCV（-），不排除HCV相关LP，未使用针对LP药物时给予SOF/VEL治疗，获得

表1 6例 HCV 相关性皮肤损害患者的基线资料

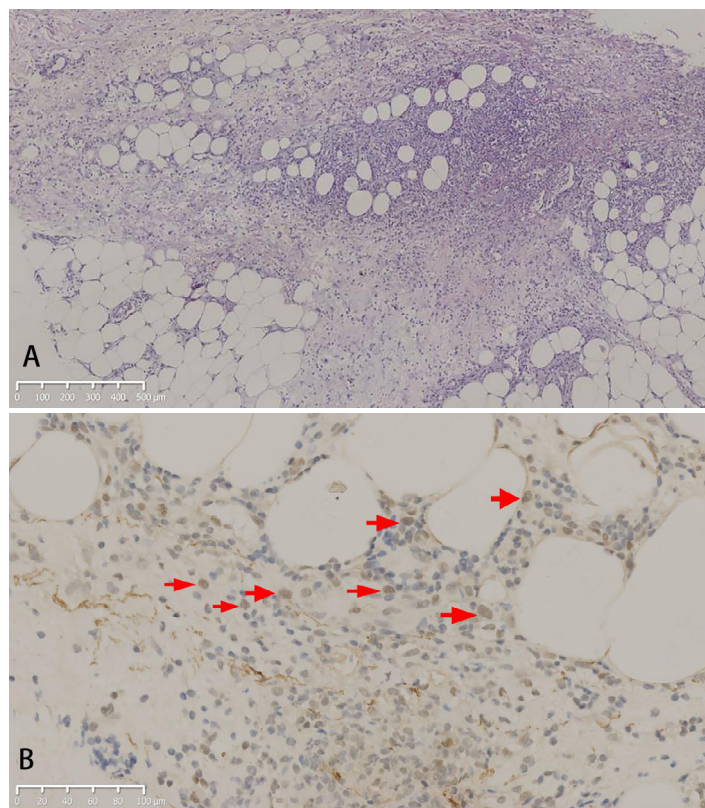
指标	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6
性别	男	女	女	女	女	女
年龄（岁）	25	54	56	51	50	29
主诉	反复阴囊湿疹伴瘙痒2个月	发现抗-HCV阳性1个月	发现抗-HCV阳性19年，双下肢红斑结节伴肿痛10个月	反复口腔溃疡2年，发现抗-HCV阳性3 d	发现抗-HCV阳性3个月	双下肢皮疹6个月余，全身浮肿3周
暴露史	不详	输血史	职业暴露史（口腔内科医生）	输血史	输血史	输血史
并发症	无	胆石症	胆石症、阑尾切除史	无	无	无
临床诊断	CHC，阴囊湿疹	CHC，代偿期肝硬化，结节性痒疹	CHC，代偿期肝硬化，多发性结节性红斑	CHC，口腔扁平苔藓	CHC，重度肝纤维化，干燥综合征	CHC，MCS，肾病综合征
皮肤病理	—	—	结节性红斑	口腔黏膜扁平苔藓	干燥综合征	—
HCV免疫组织化学	—	—	(+++)	(-)	(+)	—
既往治疗史	初治	初治	初治	初治	初治	初治
基线HCV RNA定量（IU/ml）	3.40×10^7	8.39×10^6	1.38×10^6	4.79×10^6	9.01×10^2	9.29×10^5
HCV基因型	1b	2a	1b	2a	2a	1b
治疗方案	SOF/LDV	SOF/RBV	SOF/VEL	SOF/VEL	SOF/VEL	SOF/LDV
开始治疗时间	2017年3月	2018年4月	2019年8月	2019年10月	2019年7月	2016年2月
疗程（周）	12	24	12	12	12	12

注：“—”：无相关数据；CHC：慢性丙型肝炎；MCS：混合型冷球蛋白血症；SOF：索磷布韦；LDV：雷迪帕韦；VEL：维帕他韦；RBV：利巴韦林。



注：A~C：1例阴囊湿疹患者治疗前、治疗4周及随访12周皮损的变化；D~E：1例下肢及足背部结节性痒疹患者治疗前和随访12周皮损的变化

图1 DAA药物治疗过程中患者皮损的变化



注：A：HE染色（40×）：表皮、真皮大致正常，皮下脂肪间隔增宽，脂肪间隔及脂肪小叶周边可见大量淋巴细胞、组织细胞浸润，脂肪间红细胞外渗，未见明显血管炎改变。B：免疫组织化学染色（200×）：皮下脂肪浸润的炎症细胞内可见大量的胞浆丰富的组织细胞（红色箭头所示），其胞浆呈阳性染色

图2 HCV相关性结节性红斑病理学改变

SVR12, 口腔LP明显缓解。

病例5因口腔干燥, 吞咽困难3个月于本院就诊, 基线HCV RNA 9.01×10^2 IU/ml, ALT 121 IU/L, FibroScan: 13.5 kPa, 上腹部CT示脾大, 行唇腺组织活检, 病理确诊干燥综合征, 免疫组织化学染色显示抗-HCV (+), 确诊为HCV相关性干燥综合征。给予SOF/VEL治疗, 治疗4周及治疗结束HCV RNA均低于检测下限, 与基线相比ALT (121 IU/L vs. 36 IU/L) 降至正常值范围; 治疗结束后12周HCV RNA持续低于检测下限, 口腔干燥、吞咽困难症状完全缓解。

病例6基线补体C3、C4降低, 类风湿因子、C反应蛋白升高。结合患者皮肤、血管和关节损害, 考虑混合型冷球蛋白血症相关性皮损, 给予SOF/LDV治疗4周时HCV RNA低于检测下限, 随访期间病毒持续低于检测下限, 获得SVR12, 皮疹较前明显改善。

讨 论

HCV具有嗜肝细胞和嗜淋巴细胞特性, 可引起慢性肝损伤和多种肝外表现, 部分患者因肝外表现就诊。研究报告HCV引起多种肝外皮肤表现, 包括MCS相关皮损、结节性红斑、结节性痒疹、LP、结节性多动脉炎、银屑病、湿疹和荨麻疹等^[13-15]。HCV皮肤损害的发病机制仍不清楚, 一方面与HCV感染后可引起淋巴组织增生紊乱导致的免疫系统失调有关; 另一方面慢性HCV感染可形成循环免疫复合物聚集, 诱发自身免疫相关性皮肤疾病^[15]。目前国内外尚无HCV相关性皮肤损害的诊断标准。诊断应考虑以下几点: ①血清抗-HCV及HCV RNA阳性; ②皮肤损害病因不清, 经积极对症治疗后效果欠佳, 抗HCV治疗清除病毒后皮损明显缓解; ③皮肤组织检测到HCV RNA和(或)免疫组织化学检查示HCV抗原阳性。在治疗方面, 目前HCV肝外表现国际治疗小组(ISG-EHCV)推荐: 资源不受限地区, 除非预期寿命很短, 否则所有患者均应接受抗病毒治疗; 资源受限地区, 优先治疗病情相对严重的肝外表现患者, 优先度从高到低依次为: MCS、B细胞非霍奇金淋巴瘤、风湿或自身免疫相关的全身性疾病(如干燥综合征/类风湿性关节炎/系统性红斑狼疮)、器官特异性自身免疫病(如甲状腺炎)、非特异性全身表现(如乏力、慢性疼痛、纤维肌痛)^[1]。

本研究纳入6例既往无皮肤病史, 病理确诊或临床诊断CHC合并HCV相关性皮肤损害患者。病例3和病例5行皮肤组织活检, 病理分别显示结节性红斑和干燥综合征, 免疫组织化学染色示抗-HCV阳性, 伴随抗病毒治疗HCV RNA低于检测下限, 皮损症状改善, 确诊为HCV相关性皮肤损害。病例4病理诊断为扁平苔藓, 但免疫组织化学染色示抗-HCV(-), 病例1、2、6未行皮肤组织活检, 以上4例

患者临床诊断为HCV相关性皮肤损害, 主要是基于既往无皮肤病史, 抗病毒治疗清除HCV后皮损症状明显改善, 但无病理学依据。此外, 病例1、2、3开始抗病毒治疗前, 因皮肤症状于外院皮肤科对症治疗效果不理想, 于本院行DAAs抗病毒治疗后皮肤症状明显改善, 进一步支持HCV相关性皮肤损害的诊断。上述结果提示对于皮肤系统疾病经对症治疗后效果欠佳者, 需要尽早进行HCV筛查, 确诊HCV感染后建议尽快给予抗病毒治疗。

本研究中6例HCV皮肤损害患者接受DAAs治疗后均获得SVR12, 且伴随皮损明显改善, 其中3例患者皮损完全治愈, 其他皮损包括结节性红斑、LP、MCS相关皮损明显缓解, 但需要接受免疫抑制剂和(或)细胞毒药物维持治疗。虽然抗病毒治疗可缓解肝外表现, 干扰素联合利巴韦林方案治疗慢性HCV感染者, 可引起多种皮肤不良反应, 发生率为18.4%, 其中以湿疹最常见(9.8%)^[6]。DAA耐受性好, 本研究中6例患者接受基于索磷布韦方案治疗HCV相关性皮肤损害, 治疗过程中无明显不良反应, 随访期间无皮损复发。显示早期诊断HCV感染并行抗病毒治疗是治疗HCV肝外皮肤表现的关键。

Hatch等^[16]报道了1例HCV-PCT, SOF/LDV治疗清除HCV后, 皮损明显改善。研究还显示SOF/RBV治疗24例HCV相关性MCS, 所有患者的皮肤紫癜、溃疡和关节炎等症状均明显缓解^[17]。然而, Cacciola等^[18]报道了37例HCV相关性银屑病, 使用DAAs治疗对于银屑病皮损仅有短暂的疗效。病例6肾脏组织活检符合膜增生性肾小球肾炎, 免疫荧光符合MCS, 在接受SOF/LDV治疗后除了皮肤损害缓解, 患者的肾损害也明显减轻, 进一步强调早期诊断HCV并接受DAAs治疗对缓解HCV MCS的意义^[19]。研究显示, 东亚地区HCV患者LP的发病率高达8.9%, LP风险增加1.2~3.9倍^[20]。因此, LP可能作为HCV感染的首发表现, 临床医生尤其是皮肤科医生对患者应常规检测抗-HCV, 以便早期诊断并治疗HCV和肝外皮肤损害。

目前研究存在一些局限性: 回顾性小样本量的病例系列研究, 部分患者无皮肤病理检查结果, 不能完全排除皮肤损害与HCV感染为并发症, 皮肤损害并非HCV感染所导致。尽管存在上述局限性, 本研究显示HCV相关性皮肤损害可表现为多种类型, DAAs治疗后SVR12率高, 皮损完全消失或明显改善, 且耐受性良好, 停药后皮损复发风险较低。对于皮肤损害患者, 尤其是对症治疗效果欠佳者应常规筛查抗-HCV, 如果确诊丙型肝炎应考虑HCV肝外表现可能, 并尽早进行抗HCV治疗。进一步研究需要长期随访患者皮肤损害在病毒清除后是否持续缓解。

参 考 文 献

- [1] Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C, et al. Evidence-

- based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*,2017,66(6):1282-1299.
- [2] Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(24):7544-7554.
- [3] Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. multidepartment virus C[J]. *Arthritis Rheum*,1999,42(10):2204-2212.
- [4] Gill K, Ghazinian H, Manch R, et al. Hepatitis C virus as a systemic disease:reaching beyond the liver[J]. *Hepatol Int*,2016,10(3):415-423.
- [5] Cacoub P, Bourliere M, Lubbe J, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals[J]. *J Hepatol*,2012,56(2):455-463.
- [6] Li ZX, Zhang YF, An JG, et al. Predictive factors for adverse dermatological events during pegylated/interferon alpha and ribavirin treatment for hepatitis C[J]. *J Clin Virol*,2014,60(3):190-195.
- [7] Ansari U, Henderson LI, Stott G, et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C resulting in improvement of lichen planus[J]. *JAAD Case Rep*,2017,3(1):67-69.
- [8] Enomoto M, Tateishi C, Tsuruta D, et al. Remission of psoriasis after treatment of chronic hepatitis C virus infection with direct-acting antivirals[J]. *Ann Intern Med*,2018,168(9):678-680.
- [9] Nihei T, Kiniwa Y, Mikoshiba Y, et al. Improvement of porphyria cutanea tarda following treatment of hepatitis C virus by direct-acting antivirals: A case report[J]. *J Dermatol*,2019,46(5):149-151.
- [10] Degasperis E, Aghemo A, Colombo M. Treatment of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus[J]. *Clin Liver Dis*,2017,21(3):631-643.
- [11] Polo ML, Laufer N. Extrahepatic manifestations of HCV: the role of direct acting antivirals[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*,2017,15(8):737-746.
- [12] 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]. *中华肝脏病杂志*,2019,27(12):962-979.
- [13] Satapathy SK, Bernstein D. Dermatologic disorders and the liver [J]. *Clin Liver Dis*,2011,15(1):165-182.
- [14] 王文俊, 杨颖, 党双锁. HCV肝外表现研究现状[J]. *肝脏*,2018,23(1):6-8.
- [15] 金蕾, 李晶晶. 《多学科专家声明: HCV相关性肝外表现患者诊断指南》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*,2016,32(12):2263-2267.
- [16] Hatch MM, Nawas Z, Kollipara R, et al. Can curative antivirals benefit porphyria cutanea tarda in hepatitis C patients?[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2017,31(4):194-194.
- [17] Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVAL-DIC study[J]. *Ann Rheum Dis*,2016,75(10):1777-1782.
- [18] Cacciola I, Borgia F, Filomia R, et al. Outcome of cutaneous psoriasis in hepatitis C virus-infected patients treated with direct-acting antiviral therapy[J]. *J Viral Hepat*,2020,27(3):333-337.
- [19] 贺彩妮, 李彧, 葛衡, 等. 基于索磷布韦方案治疗HCV相关性肾小球肾炎的效果和安全性[J]. *临床肝胆病杂志*,2019,35(8):1714-1718.
- [20] Younossi ZM, Henry L, Ong PJ, et al. Systematic review with meta-analysis: extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus-infected patients in East Asia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2019,49(6):644-653.

(收稿日期: 2020-09-27)

(本文编辑: 孙荣华)

赵蕴玉, 贺彩妮, 高培根, 等. 直接抗病毒药物治疗六例丙型肝炎病毒相关性皮肤损害患者的回顾性研究[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2020,14(6):507-512.