

应用氯喹和羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎需警惕视网膜毒性

王丽媛, 孙 河

引用: 王丽媛, 孙河. 应用氯喹和羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎需警惕视网膜毒性. 国际眼科杂志 2020;20(7):1290-1294

作者单位: (150040) 中国黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学附属第一医院眼科

作者简介: 王丽媛, 毕业于黑龙江中医药大学, 博士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗眼底病。

通讯作者: 孙河, 毕业于黑龙江中医药大学, 本科, 主任医师, 博士研究生导师, 教授, 研究方向: 中西医结合治疗眼底病. hesun2111401@sina.com

收稿日期: 2020-03-16 修回日期: 2020-05-27

摘要

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中将“磷酸氯喹”列为试用药物, 各医疗机构中氯喹、羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的应用也有所增加。氯喹、羟氯喹存在一定的视网膜毒性, 其发生机制尚不清楚, 且不同的患者对药物的耐受性也存在一定的差别, 目前还不清楚其应用于新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)治疗发生视网膜毒性的风险程度。因此在应用氯喹、羟氯喹治疗 COVID-19 时建议根据患者的实际情况选择合适的用药剂量, 并对风险较高的患者采用必要的眼科筛查以防视网膜病变的发生。本文就氯喹、羟氯喹产生视网膜毒性的风险因素、临床表现及筛查方法进行阐述, 以期为更安全地应用氯喹、羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎提供参考。

关键词: 氯喹; 羟氯喹; 新型冠状病毒肺炎; 视网膜毒性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.39

Caution of retinal toxicity using chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19

Li-Yuan Wang, He Sun

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: He Sun. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China. hesun2111401@sina.com

Received: 2020-03-16 Accepted: 2020-05-27

Abstract

“Chloroquine phosphate” was listed as a trial drug in

diagnosis and treatment program of COVID-19 (trial sixth edition), and the application of chloroquine and hydroxychloroquine treatment for COVID-19 in medical institutions also increased. Chloroquine and hydroxychloroquine have certain retinal toxicity, its mechanism is still unclear, due to different drug tolerance, the risk degree of retinal toxicity in COVID-19 treatment is unclear. Therefore, when using chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19, it is recommended to choose the appropriate dosage according to patients' situation, and adopt necessary ophthalmic screening for patients with high risk to prevent the occurrence of retinopathy. In this paper, we described the risk factors, clinical manifestations and screening methods of retinal toxicity caused by chloroquine and hydroxychloroquine, in order to provide references for the safer use of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19.

• KEYWORDS: chloroquine; hydroxychloroquine; COVID-19; retinal toxicity

Citation: Wang LY, Sun H. Caution of retinal toxicity using chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(7):1290-1294

0 引言

2020-02-04, 武汉病毒学研究所和北京药理学和毒理学研究所在 *Cell Research* 上发表了一项关于瑞德西韦(Remdesivir)和氯喹(Chloroquine, CQ)对新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)具有确切体外抑制作用的研究报告, 并建议对新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者进行药物应用评估^[1]。随后, 多家临床科研机构先后开展了氯喹、羟氯喹治疗新冠肺炎的相关研究。基于前期研究结果, 科技部、卫生健康委、药监局等科研攻关组的专家一致认为磷酸氯喹治疗新冠肺炎具有一定疗效, 并推荐将磷酸氯喹纳入新一版的诊疗指南, 扩大临床试用范围。2020-02-19, 更新的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》中, 试用药物增加了“磷酸氯喹”。截至目前, 在中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR)上注册的有关氯喹及羟氯喹治疗 COVID-19 的相关临床研究接近 20 项。

CQ 及其类似物羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)均属于 4-氨基喹啉类抗疟药, 除治疗疟疾外, 在风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和其他结缔组织疾病的治疗中也有一定的应用。其不良反应包括胃肠道反应(如恶心、呕吐)、皮肤和头发受损(如脱发、皮疹)、神经肌肉异常(如兴奋、

耳鸣)和眼部病变等^[2]。冠状病毒(Coronaviruse, CoV)是一类具有包膜的正链RNA病毒,以电子显微镜下呈冠状外观得名,SARS-CoV-2与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)均属于 β 属冠状病毒^[3]。早期对于SARS-CoV的研究发现,氯喹能够通过减少细胞表面ACE2受体的末端糖基化,干扰病毒与血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体结合,进而抑制冠状病毒复制^[4]。由于SARS-CoV-2基因序列与SARS-CoV有较高的同源性^[5],特别是其与细胞表面ACE2受体结合的棘突糖蛋白(spike glycoprotein, S蛋白)相似较高^[6],研究人员根据这一机制,采用氯喹处理SARS-CoV-2感染的Vero E6细胞,证实了其对SARS-CoV-2具有明确的体外抑制作用^[1]。

在眼科临床工作中,CQ和HCQ的视网膜毒性是药源性视网膜病的常见病因,其确切机制尚不清楚^[2]。据报道,CQ诱发的视网膜黄斑病变的发病率约为10%~25%^[7],HCQ使用超过5a后视网膜病变的发生率约为7.5%^[8]。虽然HCQ比CQ安全,但这两种药物都能引起不可逆的视网膜损害,其视网膜毒性主要损伤光感受器细胞,早期以视网膜外核层的退行性变为主,患者通常并无症状,但在眼底检查或诊断试验中表现出异常^[9],晚期则出现视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)的损害^[10]。若在发生RPE破坏之前发现损伤并及时停药,可以保留中心视力^[11],若发现较晚则可导致不可逆性视力下降,且目前尚无有效治疗方法^[12]。因此,在应用CQ和HCQ治疗COVID-19患者需警惕药物导致视网膜病变的风险,建议做好相关眼科筛查使药物毒性的发生率保持在较低的水平,使药物的应用更加安全可靠。

1 病理机制

CQ和HCQ产生视网膜毒性的机制尚不清楚,目前研究主要集中在其对视网膜细胞代谢及功能的影响。对长期服用CQ的恒河猴眼组织评估显示,CQ在色素性眼组织(RPE、虹膜、脉络膜和睫状体)中广泛结合,并最终在视网膜中积聚,可能是造成视网膜毒性的原因之一^[13]。在CQ和HCQ作用于RPE细胞的研究发现,CQ和HCQ都对RPE细胞的有机阴离子转运多肽1A2(organic anion-transporting polypeptide 1A2, OATP1A2)摄取具有较强的抑制性,并抑制全反式视黄醇的循环吸收,提示其可能对视觉周期产生影响^[14]。有研究认为,RPE中黑色素能够使HCQ浓缩,增强其毒性,但黑色素也具有帮助RPE细胞清除内在有毒物质的作用^[15-16]。体外研究还发现,CQ和HCQ可以增加RPE细胞的通透性,也可能对RPE细胞的功能产生一定影响^[17]。最近的一项研究发现,CQ对RPE细胞的毒性可能与下调p150 glued蛋白表达进而抑制RPE细胞的增殖和微管成核有关^[18]。另一些学者根据HCQ导致的视网膜退行性变发生于视网膜光感受器细胞层提出,由于HCQ会影响溶酶体的pH值和功能,可能影响RPE的自噬功能,进而影响光感受器细胞膜的稳定性,最终产生视网膜毒性^[10,19]。在对CQ作用的视神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的研究中发现,CQ的视网膜毒性可能是通过改变RGCs酸感离子通道1a(acid-sensing ion channel 1a, ASIC1a)的动力学来影响视觉传

导^[20]。然而这些研究主要针对的是药物对视网膜细胞产生的急性影响,并不能完全揭示临床患者慢性视网膜毒性的确切机制。

2 危险因素

2.1 用药剂量 用药剂量是CQ和HCQ产生视网膜毒性最主要的危险因素,美国眼科学会在2016年《关于筛选氯喹和羟基氯喹视网膜病变的建议》中推荐的CQ和HCQ的安全剂量分别为每日2.3mg/kg和5mg/kg,并指出对于身材矮小和体质量较轻的患者仍需注意调整剂量^[21]。研究发现,应用>5.0mg/kg的剂量会显著增加视网膜病变的风险,特别是极端高剂量的使用^[8]。最新研究显示,患者接受每日800~1000mg(约20mg/kg)的HCQ治疗后,1~2a内视网膜病变的发生率可高达25%~40%^[22-23]。相反,使用低剂量4.0~5.0mg/kg的HCQ治疗,5a内视网膜病变的发生率低于1%^[8]。因此在COVID-19治疗中使用CQ或HCQ应尽量控制在安全剂量范围之内。目前,我国注册的治疗COVID-19的临床研究中,磷酸氯喹的推荐用量为每日0.5~1g口服^[24],硫酸羟氯喹为每日0.2g~0.4g口服^[25],其中磷酸氯喹用量超出了理想体质量下的安全剂量,因此有必要警惕其产生视网膜毒性,特别是对于身材较小和体质量较轻的患者。

2.2 用药时间 用药时间与用药剂量密不可分,也是CQ和HCQ产生视网膜毒性的危险因素,CQ和HCQ导致的视网膜病患者多有长期用药史,但也有大剂量服用氯喹导致急性中毒性视网膜病变的报道^[26],需要提高警惕。由于CQ和HCQ从人体内排出较缓慢,即使患者使用推荐剂量,长期使用后也存在一定的风险,有研究指出药物累积剂量可能与视网膜病变的发生相关^[27]。因此,建议在开始使用CQ或HCQ治疗后对患者的既往用药史,对于长期使用CQ和HCQ的患者,应关注其用药期间有无视力损害,并配合及时筛查。

2.3 患者基础疾病 CQ和HCQ主要通过肾脏清除,研究发现肾脏疾病的患者发生药物毒性的风险更高^[28]。肝脏也参与CQ和HCQ的代谢,但目前还没有肝脏疾病和视网膜毒性之间相关性的明确证据。由于COVID-19重症患者常出现全身多器官的衰竭^[29],随着肝肾功能的损害,可能会出现不可预测的高血药水平,因此用药剂量和眼科筛查频率建议根据患者血药浓度进行适度的调整。

2.4 患者基础眼病 患有视网膜或黄斑疾病的患者可能具有更高的视网膜病变风险,临床上认为在视网膜营养不良或严重退变的基础上,不应使用具有视网膜毒性的药物。与此同时,患有视网膜或黄斑疾病的患者可能导致检测异常,干扰用药过程中的眼科筛查。因此对于有基础眼病的患者使用CQ和HCQ时应相对谨慎^[21],建议做好基线检查,以排除视网膜或黄斑疾病,并了解患者视网膜的基本情况,对于危险因素高的患者,用药期间需密切关注,以便及时发现视网膜损害,调整用药。

2.5 药物相互作用 最近一项关于使用HCQ的大型研究意外发现,HCQ与他莫昔芬(用于治疗晚期乳腺癌和卵巢癌)共同使用,发生视网膜毒性的风险增加约5倍^[8]。他莫昔芬本身也具有眼毒性,其副作用包括视力障碍,可能与HCQ存在导致视网膜病变的协同作用。同时,他莫昔芬为雌激素类似物,若患者采用其他眼毒性药物或雌激素

类似物治疗时,也建议监测血药浓度并配合眼科筛查。

2.6 患者年龄 临床上认为老龄患者由于对药物毒性的抵抗能力较弱以及药物代谢速度较慢,发生视网膜病变的风险可能更高。然而,最新的人口统计学研究发现年龄和与药物的眼毒性风险之间并没有确切的联系^[8]。

2.7 遗传因素 有研究显示,一些 ABCA4 基因异常的患者具有 HCQ 视网膜毒性的遗传易感性^[30]。而新的研究提示,一些非致病性的多态 ABCA4,如 ABCA4 中常见遗传变异的小等位基因反而可能具有保护作用^[31]。细胞色素 P450 的基因多态性也可能影响血药浓度,并影响药物的眼毒性^[32]。这些遗传因素可能是欧洲和亚洲患者在疾病表现上具有差异的原因。

3 临床表现

CQ 和 HCQ 导致的视网膜病变早期患者通常表现为视力正常,甚至没有任何视觉症状,仅少数患者在阅读时可能会出现旁中心暗点,黄斑区可出现细小点状色素斑点,如果继续接触药物,功能障碍区域扩大,RPE 受累,眼底可出现特征性“靶心”样黄斑病变,视力下降,晚期病变侵犯黄斑中心凹,导致视力的丧失^[33],亦可出现黄斑囊状水肿,伴随广泛的 RPE 和视网膜萎缩^[34]。其“靶心”样典型表现发生的原因是由于黄斑中央凹一圈的 RPE 色素脱失所导致的。其中欧洲患者多表现为典型的黄斑旁中央凹光感受器层损伤^[35],而亚洲患者常表现为黄斑旁中央凹凹边缘血管弓附近的损伤^[36]。部分辅助检查异常,如多焦视网膜电流图(multifocal electroretinography, mfERG)显示中央凹周围反应减弱、眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)增强、频域光学相干断层扫描(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)出现旁中央凹周围变薄,外界膜、椭圆体带的层次结构破坏消失,而中心凹正下方的结构相对完整,呈现“飞碟”征^[37]。视野检测表现为白光阈上刺激上双侧可重复的持续性旁中心或中心视野盲点,也可有其他视野异常^[38]。

如果患者出现明显的“靶心”样黄斑病变,就有很高的失去阅读视力的风险,而早期检测到这一变化,可以显著降低患者视力损害的风险,这就是为什么建议对 CQ 和 HCQ 使用患者进行早期、定期眼科相关检查的原因。若用药后出现较为缓慢的视网膜病变时,应密切监测视网膜病变情况,如不足以影响视力则不必停止使用药物,一旦视网膜毒性明显加重,应与眼科专业医生讨论继续用药的风险。除此之外,CQ 和 HCQ 的应用可能为会导致涡旋性角膜病变或角膜轮状病变,但多在停药后可逆,且与视网膜病变的严重程度尚无直接相关证据^[39-40]。

4 风险筛查

HCQ 和 CQ 导致的视网膜损害往往是不可逆的,筛查虽然不能减轻药物引起的视网膜损害,但它可以在视力受到显著影响之前检测到视网膜毒性,以指导用药。HCQ 和 CQ 是治疗 COVID-19 潜在的有效药物,筛检应被视为一种预防严重视网膜损伤以支持患者安全应用 HCQ 或 CQ 的手段,并在早期发现潜在的视网膜损害风险。如患者患有视网膜病变如黄斑病变、青光眼等应谨慎用药,或保持较低剂量应用,若治疗过程中出现视网膜损害迹象,重复进行眼科检查验证检查结果,若确定发生损害应根据患者实际情况调整用药剂量,以控制损害的进展。对于筛

查早期 HCQ 和 CQ 导致的视网膜病变,视野检测具有较好的敏感性,但由于存在患者的主观因素,可靠性不能保证。一些客观检测对早期病变有较好的敏感性,如 mfERG、SD-OCT 和 FAF 等。因此建议在视野检测的同时配合客观检查以获得可靠的筛查结果。

4.1 视野检测 在排除患者主观因素的前提下,视野检查是检测患者视网膜情况较敏感的方法。对于 HCQ 和 CQ 导致的视网膜病变的筛查,国外研究多推荐使用 10-2 白色视标的 SITA 标准程序,认为该检查结果具有较好的敏感性^[21]。但由于亚洲患者视网膜损伤常出现在黄斑以外的区域,因此针对我国患者的筛查有必要采用 24-2 或 30-2 等更大范围的测试模式^[36]。同时,视野检测的主观性不能被忽视,单次视野测试的结果不足以作为视网膜损害的证实,应进行重复测试并配合其他客观检查结果。

4.2 SD-OCT 随着 CQ 和 HCQ 损伤的发展,SD-OCT 检查可发现显示欧洲患者黄斑旁中央凹光感受器细胞层损伤,而亚洲患者以黄斑外血管弓附近的损伤更为常见。由于亚洲患者与欧洲患者视网膜病变位置的不同,对于亚洲患者进行宽角度扫描或直接扫描血管弓区域尤为重要。HCQ 导致的视网膜病变晚期患者 SD-OCT 检查可出现典型的“飞碟”征,即中心凹视网膜相对正常,旁中心凹外层视网膜变薄、外界膜、椭圆体带等结构破坏,形似“飞碟”状^[37]。SD-OCT 检测的敏感度可能不如视野检测和 mfERG,但当视网膜局部变薄发生时,基本可以确定已造成视网膜损伤。

4.3 mfERG mfERG 能够通过电生理的方式客观地记录视网膜旁中央凹和黄斑以外区域的早期病变,其敏感性与视野检查接近,能够为视野检查异常患者提供客观证据^[41]。研究发现,HCQ 服用后可能出现 mfERG 信号减弱^[42],停药后 mfERG 信号可有一定程度的恢复,且与药物积累量具有负相关性^[43],提示 mfERG 可作为调整药物剂量的参考指标。但由于 mfERG 普及率较低,能够熟练完成检查操作的医生有限,一定程度限制了该方法的应用。

4.4 FAF FAF 对于后眼底损伤的检查具有较高的价值,对于 RPE 损害的检查最为敏感,可能在 SD-OCT 显示视网膜变薄之前发现早期的黄斑中央凹或黄斑外光感受器损伤^[44]。当损害达到晚期时,RPE 损失表现为自发荧光减少的黑暗区域。FAF 检测 CQ 和 HCQ 视网膜毒性时,对于我国患者应采用广角图像模式。

4.5 不推荐的筛查方法 检眼镜能够检查到眼底可见改变时,视网膜病变往往已达到损伤不可逆的晚期,且通过其他技术可以更早期地检测到视网膜病变^[45]。同时,检眼镜检查医患距离较近会增加眼科医生暴露的风险,故不推荐检眼镜检查。时域光学相干断层成像、眼底荧光素血管造影、全视野视网膜电图、Amsler 表、色觉测试、眼电图等检测由于敏感性不足,故不作为推荐的筛查方法^[23,46]。值得一提的是,全视野视网膜电图虽不能检出早期的视网膜病变,但可能有助于判断黄斑以外的损害^[47]。

5 治疗

CQ 和 HCQ 导致的视网膜病变目前尚无特效的治疗方法,因此早期的预防筛查显得更加重要。停止用药后,早期的黄斑改变可能具有可逆性,而对于晚期损伤则是不

可逆的。对于大部分患者停药后视网膜病变可趋于稳定,但也有部分患者停药后病变仍有进展的可能,这可能与HQ代谢较缓慢有关^[27]。一旦确认视网膜病变发生,临床医生应考虑及时停止用药,并根据视网膜病变的严重程度,告知患者进一步视力损害的风险。一般建议CQ和HCQ视网膜病变患者避免过度暴露在阳光下,并摄入足够的叶黄素和玉米黄质素,从而保护视网膜中央凹的光感受器细胞,然而由于临床证据的缺乏,这些建议的实际价值尚不清楚^[21]。祖国医学对视网膜病变的治疗有较为独到的认识,有研究发现,白蒺藜水煎液对光感受器细胞具有抗炎、抗氧化作用^[48],复方中药能够通过调节Fas和Fas L的表达抑制IRBP干预下大鼠RPE细胞的凋亡^[49],可能作为CQ和HCQ视网膜病变的潜在治疗方法。

6 小结

CQ和HCQ对新型冠状病毒有着确切的抑制作用被推荐用于COVID-19的治疗。其引发的视网膜损害多在长期用药后发生,然而由于患者体质不同,对药物的耐受性也有一定差别,短期应用大剂量药物能够显著提高视网膜损害的风险^[22-23],也有大剂量服用氯喹导致急性中毒性视网膜病变的病案报道^[26]。因此,在应用CQ和HCQ治疗COVID-19时,要认识此类药物能够引起视网膜病变的特征,注意根据患者的实际情况调整剂量,并对风险较高的患者采用必要的眼科筛查,对存在视网膜或黄斑疾病的患者用药应相对谨慎。对于CQ、HCQ视网膜毒性的筛查,我们推荐更大范围的视野分析(10-2、24-2、30-2,视情况而定)和SD-OCT成像,这两种检查方法应用广泛,是目前具有共识性的筛查方法。同时,FAF能够提供客观的结构性证据,mfERG能够提供客观的功能性证据,可用于对视野分析和SD-OCT成像无异常的疑似视网膜损害患者的筛查。应用这些风险筛查方法能够帮助发现早期视网膜损害,指导临床调整用药剂量。对于出现视网膜病变的患者,必要时需停药并转用其他治疗药物,可考虑应用中医药治疗控制视网膜病变,将患者发生视网膜损害的风险降到最低。目前CQ和HCQ治疗COVID-19已经取得了可喜的治疗效果,由于其尚处于临床研究阶段,还未见药物相关视网膜毒性的报道,其治疗过程中发生中毒性视网膜病变的比例与严重程度还有待进一步的研究,在得到确切的研究结果之前,对于CQ和HCQ的应用我们仍需警惕其视网膜毒性。

参考文献

- 1 Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 2020; 30(3):269-271
- 2 Jorge A, Ung C, Young LH, et al. Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14(12):693-703
- 3 Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, et al. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(4):7-8
- 4 Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020; 581(7807):215-220
- 5 Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-273
- 6 Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from

- the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):457-460
- 7 Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, et al. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985; 12(4):692-694
- 8 Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(12):1453-1460
- 9 Nika M, Blachley TS, Edwards P, et al. Regular examinations for toxic maculopathy in long-term chloroquine or hydroxychloroquine users. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(10):1199-1208
- 10 Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(4):461-469
- 11 Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(9):1105-1112
- 12 Marmor MF, Melles RB. Hydroxychloroquine and the retina. *JAMA Ophthalmol* 2015; 313(8):847-848
- 13 Rosenthal AR, Kolb H, Bergsma D, et al. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17(12):1158-1175
- 14 Xu C, Zhu L, Chan T, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Are Novel Inhibitors of Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1A2. *J Pharm Sci* 2016;105(2):884-890
- 15 Lee MG, Kim SJ, Ham DI, et al. Macular retinal ganglion cell-inner plexiform layer thickness in patients on hydroxychloroquine therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;56(1):396-402
- 16 de Sisternes L, Hu J, Rubin DL, et al. Localization of damage in progressive hydroxychloroquine retinopathy on and off the drug: inner versus outer retina, parafovea versus peripheral fovea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(5):3415-3426
- 17 Korthagen NM, Bastiaans J, van Meurs JC, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Increase Retinal Pigment Epithelial Layer Permeability. *J Biochem Mol Toxicol* 2015;29(7):299-304
- 18 Chen TY, Lien WC, Cheng HL, et al. Chloroquine inhibits human retina pigmented epithelial cell growth and microtubule nucleation by downregulating p150glued. *J Cell Physiol* 2019;234(7):10445-10457
- 19 Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)* 2017;31(6):828-845
- 20 Li X, Fei J, Lei Z, et al. Chloroquine impairs visual transduction via modulation of acid sensing ion channel 1a. *Toxicol Lett* 2014;228(3):200-206
- 21 Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016; 123(6):1386-1394
- 22 Leung LS, Neal JW, Wakelee HA, et al. Rapid Onset of Retinal Toxicity From High-Dose Hydroxychloroquine Given for Cancer Therapy. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(4):799-805
- 23 Navajas EV, Krema H, Hammoudi DS, et al. Retinal toxicity of high-dose hydroxychloroquine in patients with chronic graft-versus-host disease. *Can J Ophthalmol* 2015; 50(6):442-450
- 24 Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14(1):72-73
- 25 中国临床试验注册中心. 羟氯喹对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的治疗疗效研究. 2020
- 26 韩建平, 冯珞. 氯喹急性中毒性视网膜病变1例. *实用眼科杂志* 1986;4(10):626
- 27 Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118(2):415-422

28 Chiang E, Jampol LM, Fawzi AA. Retinal toxicity found in a patient with systemic lupus erythematosus prior to 5 years of treatment with hydroxychloroquine. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(11):2001

29 Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223):507-513

30 Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol* 2001; 131(6):761-766

31 Grassmann F, Bergholz R, Mändl J, et al. Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy (toxic maculopathy). *BMC Ophthalmol* 2015; 15:18

32 Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, et al. Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 with Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(1):184-190

33 Modi YS, Singh RP. Bull's - Eye Maculopathy Associated with Hydroxychloroquine. *N Engl J Med* 2019; 380(17):1656

34 Kellner S, Weinitz S, Farmand G, et al. Cystoid macular oedema and epiretinal membrane formation during progression of chloroquine retinopathy after drug cessation. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(2):200-206

35 Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2015; 122(1):110-116

36 Lee DH, Melles RB, Joe SG, et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology* 2015; 122(6):1252-1256

37 Chen E, Brown DM, Benz MS, et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign). *Clin Ophthalmol* 2010; 4:1151-1158

38 Easterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1999; 26(9):

1866-1868

39 Paim-Marques L, Carneiro P, Verçosa IC, et al. Corneal vortex keratopathy in childhood-onset systemic lupus erythematosus (c-SLE). *Clin Rheumatol* 2019;38(10):2851-2855

40 Lacava AC. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados [Ocular complications of chloroquine and derivatives therapy]. *Arq Bras Oftalmol* 2010;73(4):384-389

41 Lai TY, Ngai JW, Chan WM, et al. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. *Doc Ophthalmol* 2006; 112(3):177-187

42 Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(7):973-981

43 Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review: Review of mfERG ring ratios in Plaquenil toxicity. *Doc Ophthalmol* 2009; 118(1):29-36

44 Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(8):3531-3538

45 Missner S, Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(3):319-325

46 Eldeeb M, Chan EW, Omar A. Case Report: Hydroxychloroquine Retinopathy. *Optom Vis Sci* 2018;95(6):545-549

47 Nair AA, Marmor MF. ERG and other discriminators between advanced hydroxychloroquine retinopathy and retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 2017;134(3):175-183

48 徐静, 吴哈哈, 杜霄烨, 等. 白藜蘆对光感受器细胞的抗炎、抗氧化保护效应机制研究. *眼科新进展* 2018;38(4):310-313

49 易妙. 祛风活血丸含药血清对 IRBP 干预下大鼠 RPE 细胞凋亡及 Fas、FasL 表达的影响. *湖南中医药大学* 2017