

# 运用多焦视网膜电流图评价羟氯喹对黄斑中心视功能的影响

蒋洪, 杨青华, 王丽强

引用: 蒋洪, 杨青华, 王丽强. 运用多焦视网膜电流图评价羟氯喹对黄斑中心视功能的影响. 国际眼科杂志 2021; 21(3): 537-539

作者单位: (100853) 中国北京市, 中国人民解放军总医院第一医学中心眼科

作者简介: 蒋洪, 毕业于首都医科大学, 技师, 研究方向: 眼屈光、眼科影像学。

通讯作者: 杨青华, 毕业于温州医学院, 博士, 副主任技师, 研究方向: 眼屈光、眼科影像学. [yangqinghua9940@163.com](mailto:yangqinghua9940@163.com)

收稿日期: 2020-06-28 修回日期: 2021-01-27

## 摘要

目的: 运用多焦视网膜电流图(MFERG)评估服用羟氯喹后视网膜黄斑中心视锥系统功能变化情况。

方法: 回顾性研究。将2017-01/2019-11于解放军总医院第一医学中心眼科进行检查的类风湿性关节炎患者132例264眼纳入分析。根据服药时间分为6组:A组38例76眼未服药,B组38例76眼服药1a,C组17例34眼服药2a,D组18例36眼服药3a,E组13例26眼服药5a,F组8例16眼服药5a以上停药3a。比较各组患者最佳矫正视力(BCVA)、MFERG中央第一环视网膜反应区P<sub>1</sub>波振幅密度值的变化情况。

结果:A~F组患者BCVA(0.11±0.11、0.11±0.10、0.13±0.10、0.15±0.10、0.15±0.11、0.14±0.10LogMAR)无明显差异( $F=1.287, P=0.270$ ),但A组患者P<sub>1</sub>波振幅密度值(122.68±1.87nV/deg<sup>2</sup>)明显高于其他组(115.76±1.71、113.38±1.51、109.10±2.52、94.61±0.78、94.02±0.91nV/deg<sup>2</sup>,均 $P<0.05$ )。

结论: 长期服用羟氯喹后,即使中心视力未发生改变,MFERG检查结果显示视网膜黄斑中心视锥系统随着服药时间延长,其功能呈下降趋势,且停药后视功能不能恢复。

关键词: 多焦视网膜电图; 羟氯喹; 中心视力; 视网膜毒性; 类风湿性关节炎

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.3.33

## Evaluation of the effects of Hydroxychloroquine on macular central visual function by multifocal electroretinogram

Hong Jiang, Qing-Hua Yang, Li-Qiang Wang

Department of Ophthalmology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Correspondence to: Qing - Hua Yang. Department of

Ophthalmology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China. [yangqinghua9940@163.com](mailto:yangqinghua9940@163.com)  
Received:2020-06-28 Accepted:2021-01-27

## Abstract

• AIM: To use multifocal electroretinogram (MFERG) to evaluate patients' functional changes of the cone system in the macular center of the retina after taking hydroxychloroquine.

• METHODS: Retrospective study. Totally 264 eyes of 132 patients with rheumatoid arthritis examined in the Ophthalmology Department of the First Medical Center of the PLA General Hospital from January 2017 to November 2019 were included in the analysis. According to the length of medication period, patients were divided into 6 groups: 38 cases 76 eyes in group A did not take hydroxychloroquine, 38 cases 76 eyes in group B took hydroxychloroquine for 1a, 17 cases 34 eyes in group C took hydroxychloroquine for 2a, 18 cases 36 eyes in group D took hydroxychloroquine for 3a, 13 cases 26 eyes in group E took hydroxychloroquine for 5a, and 8 cases 16 eyes in group F took hydroxychloroquine for 5a or more and stopped for 3a. The changes of the best corrected visual acuity (BCVA) and the P<sub>1</sub> wave amplitude density value of the first ring retinal response area in the central MFERG were compared among groups.

• RESULTS: There was no significant difference in BCVA among groups A to F ( $F=1.287, P=0.270$ ), BCVA in A-F groups were (0.11±0.11, 0.11±0.10, 0.13±0.10, 0.15±0.10, 0.15±0.11, 0.14±0.10 LogMAR), but the amplitude density of P<sub>1</sub> wave in group A (122.68±1.87nV/deg<sup>2</sup>) was significantly higher than other groups (115.76±1.71, 113.38±1.51, 109.10±2.52, 94.61±0.78, 94.02±0.91nV/deg<sup>2</sup>, all  $P<0.05$ ).

• CONCLUSION: After long-term administration of hydroxychloroquine, even if the central visual acuity does not change, the results of MFERG examination show that the function of the central cone system of the macular retinal system will decrease with the prolonged administration time, and the visual function cannot recover after stopping taking hydroxychloroquine.

• KEYWORDS: multifocal electroretinogram; Hydroxychloroquine; central vision; retinaltoxicity; rheumatoid arthritis

Citation: Jiang H, Yang QH, Wang LQ. Evaluation of the effects of Hydroxychloroquine on macular central visual function by multifocal electroretinogram. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(3):537-539

## 0 引言

羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)是由4-氨基喹啉化合物构成的硫酸羟氯喹,属于喹啉类抗疟药,用于抗疟治疗,同时也是治疗风湿免疫性疾病的常用药<sup>[1-5]</sup>。这类疾病往往需要长期服药,致使药物蓄积和长时间滞留,所以药物副作用较多,其中眼的毒性最重,往往表现为睫状肌麻痹、角膜沉积和视网膜病,前两者多有较明显的症状且随减药或停药而恢复,而视网膜发生病理性变化是抗疟药最为严重的副作用,且几乎不可逆<sup>[6-10]</sup>。因此及时发现这部分患者的视功能改变对临床治疗有重要的指导意义。早期视网膜黄斑区可出现点状或团状的色素沉积,晚期黄斑区表现为黄斑“牛眼”样外观、旁中心视野环状缺损,此外也出现血管变细,周边视网膜色素改变,少数出现视神经萎缩<sup>[11-18]</sup>。相关研究表明,应用中心视野检查羟氯喹视网膜病变损伤均发生在黄斑区或中心凹旁<sup>[18]</sup>,但视野检查为主观性检查且依赖患者配合,临床应用其准确性容易受到质疑。多焦视网膜电流图(MFERG)作为一项客观的功能性检查,主要反映视网膜黄斑中心视锥系统的功能,可用于观察视网膜黄斑区早期异常,具有较强的特异性<sup>[12,18]</sup>。鉴于此,本研究拟通过比较分析服用羟氯喹时间不同患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)及MFERG黄斑中心振幅密度值变化情况,探讨应用MFERG检查评估药物对视网膜黄斑中心视锥系统客观功能性改变的影响,为临床用药提供理论依据。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性研究。选取2017-01/2019-11于中国人民解放军总医院第一医学中心眼科进行眼底检查的类风湿性关节炎患者132例264眼作为研究对象,其中男19例,女113例,平均年龄 $38.60 \pm 8.52$ 岁。根据服用羟氯喹的时间分为6组:A组患者38例76眼未服药,其中男4例,女34例,平均年龄 $34.47 \pm 6.08$ 岁;B组患者38例76眼服药1a,其中男4例,女34例,平均年龄 $34.47 \pm 6.08$ 岁;C组患者17例34眼服药2a,其中男3例,女14例,平均年龄 $37.41 \pm 7.54$ 岁;D组患者18例36眼服药3a,其中男6例,女12例,平均年龄 $34.00 \pm 8.68$ 岁;E组患者13例26眼服药5a,其中男1例,女12例,平均年龄 $31.31 \pm 7.58$ 岁;F组患者8例16眼服药5a以上停药3a,其中男1例,女7例,平均年龄 $32.13 \pm 5.51$ 岁。各组受检者年龄及性别构成比差异均无统计学意义( $F=1.886, P=0.101; \chi^2=6.806, P=0.236$ )。本研究经本院伦理委员会审批通过。

**1.1.1 纳入标准** (1)符合类风湿性关节炎诊断标准<sup>[8]</sup>;(2)每日服用羟氯喹剂量相同,期间未服用类固醇类药物和其他免疫抑制剂;(3)无青光眼、角膜病变、葡萄膜炎等眼部疾病;(4)屈光间质透明;(5)有固定居住地和联系方式,可完成随诊。

**1.1.2 排除标准** (1)既往有眼部外伤史;(2)有糖尿病、高血压等全身基础病史;(3)合并黄斑变性、黄斑前膜、黄斑裂孔等眼底疾病;(4)观察期间因病情进展停止用药者;(5)观察期间出现影响视力的其它眼部疾病;(6)改变用药剂量;(7)无法配合进行MFERG检查者。

**1.2 方法** 所有受检者均进行BCVA和MFERG检查,均对检查内容知情同意。BCVA检查:采用国际标准视力表检测BCVA,并将视力结果转换成最小分辨角对数(LogMAR)视力。MFERG检查:采用视觉电生理多焦视

网膜电流图进行黄斑中心振幅密度值检查,记录MFERG中央第一环视网膜反应区(以黄斑中心凹为中心 $1.43 \text{dve}$ 范围内视网膜反应区) $P_1$ 波振幅密度值( $\text{nV}/\text{deg}^2$ )。所有MFERG检查均由同一名资深技师完成。

统计学分析:应用SPSS 23.0统计学软件进行统计学分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- $t$ 检验。计数资料组间比较采用Pearson卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

A~F组患者BCVA(LogMAR)分别为 $0.11 \pm 0.11$ 、 $0.11 \pm 0.10$ 、 $0.13 \pm 0.10$ 、 $0.15 \pm 0.10$ 、 $0.15 \pm 0.11$ 、 $0.14 \pm 0.10$ ,差异无统计学意义( $F=1.287, P=0.270$ );MFERG中央第一环视网膜反应区 $P_1$ 波振幅密度值分别为 $122.68 \pm 1.87$ 、 $115.76 \pm 1.71$ 、 $113.38 \pm 1.51$ 、 $109.10 \pm 2.52$ 、 $94.61 \pm 0.78$ 、 $94.02 \pm 0.91 \text{nV}/\text{deg}^2$ ,差异有统计学意义( $F=1458.322, P < 0.05$ ),A组患者明显高于其他组(均 $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

羟氯喹是治疗风湿免疫性疾病的常用药物,很多患者需要长期服用,但长期服用会造成眼部的毒性反应且不可恢复<sup>[10,16]</sup>。研究显示,早期视网膜病变停药后尚有可能恢复,由于羟氯喹在体内半衰期长,部分患者停药后视功能损害仍然继续进展<sup>[15-18]</sup>。另有研究显示,如果在早期发现视网膜病变,停药后病变几乎无进展,但是如果已经出现“牛眼”样病变,且黄斑中心凹厚度已经变薄,停药后病变仍会继续进展数年<sup>[15]</sup>。以上研究结果提示尽早发现视网膜功能改变尤为重要。BCVA检查是一项主观功能性检查,反映患者主观中心视力,但其缺点是对这类患者监测视功能改变的敏感性欠佳。本研究中,各组患者年龄、性别构成比差异均无统计学意义,服用羟氯喹后各组患者BCVA无明显差异,说明这一检查并不能评估药物引起的视网膜功能细微改变。由于视网膜病变早期没有症状,潜在的早期视网膜毒性常规眼底检查并不敏感,可能会存在漏诊的情况,有研究显示,视网膜损害的发生可能与视网膜上皮细胞功能不足导致视锥及视杆细胞丢失有关<sup>[18-19]</sup>。既往文献报道羟氯喹导致的视网膜病变损伤多发生在黄斑中心凹旁<sup>[20]</sup>。在黄斑区功能的相关检查中,10-2中心视野检查虽可应用于发现视网膜中心视敏度的早期改变及视野缺损位置,但视野检查为主观检查,依赖患者的配合,其准确性在临床上经常受到质疑。而MFERG可以客观记录早期视网膜黄斑中心凹周围或黄斑外的异常,且敏感性和特异性更强,可以通过比较黄斑中心反应环的振幅密度值来证实视网膜功能细微改变。有研究显示服用羟氯喹的患者MFERG表现为振幅降低,且以中心凹旁振幅降低最为多见<sup>[21]</sup>。

视觉电生理检查是记录光刺激视网膜,经过放在眼部和枕叶视觉中枢的体表电极记录电反应,主要用于观察神经和视觉传导通路功能的变化<sup>[22-24]</sup>。视觉电生理检查包括5种检查,其中视觉诱发电位(VEP)反映视网膜对亮度的改变及视神经至枕叶视觉中枢传导功能的电反应;闪光视网膜电图(F-ERG)记录到的波形代表视网膜第一(视锥细胞和视杆细胞)及第二神经元(双极细胞)的电反应;图形视网膜电流图(P-ERG)反映视网膜第三级神经元,

即神经节细胞的电反应;眼电图(EOG)用于观察视网膜色素上皮及其与第一神经元复合体的功能;MFERG记录不同视网膜小区域的视锥系统电反应<sup>[24-27]</sup>。MFERG具有非创伤性、客观性、定量性和可重复性的特点,能够获取更多不同部位视网膜功能信息,使其对视网膜疾病的定位更加准确,同时可以检测病变部位的动态变化,为眼底病变的早期诊断和鉴别诊断、治疗和疗效的评价提供重要依据<sup>[28]</sup>。相关研究结果显示,对于应用羟氯喹患者进行眼底功能的检查,MFERG较全视网膜电图敏感性和特异性更强,且比10-2视野检测更能反映视网膜功能的细微改变<sup>[12,18]</sup>。美国眼科学会(American Academy of Ophthalmology,AAO)推荐的用于羟氯喹患者视功能评估的3种客观检测方法中,MFERG是唯一的功能性检测<sup>[12]</sup>,这也是本研究选用MFERG的原因。

本研究中,服用羟氯喹1a的患者MFERG一环P<sub>1</sub>波振幅密度值(115.76±1.71nV/deg<sup>2</sup>)较未服药患者(122.68±1.87nV/deg<sup>2</sup>)明显下降;同时随着患者服用羟氯喹年限的延长P<sub>1</sub>波振幅密度值逐渐下降,其中服药5a的患者P<sub>1</sub>波振幅密度值(94.61±0.78nV/deg<sup>2</sup>)下降最明显,并且服药5a以上停药3a的患者P<sub>1</sub>振幅密度值(94.02±0.91nV/deg<sup>2</sup>)继续下降,这一结果表明长期服用羟氯喹后,即使中心视力未发生改变,通过MFERG检查依然可以观察到患者视网膜黄斑中心视锥系统功能呈下降趋势,且停药后视功能不恢复,与既往研究结果相符<sup>[15-16,24]</sup>。

综上所述,视网膜病变是羟氯喹不良反应之一,其病变损伤均发生在黄斑区中心凹旁,且其病理改变不可逆,故早期检查是重点。MFERG作为一项客观的功能性检测手段,可以在BCVA发生改变之前,敏感评估视网膜黄斑中心视锥系统功能的细微改变,故临床上可参考该检查结果指导临床用药。

#### 参考文献

- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine; implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16(3): 155-166.
- Wang SQ, Zhang LW, Wei P, et al. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren, syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2017; 18(1): 186
- 王文灵. 硫酸羟氯喹治疗风湿病的临床效果研究. *中国现代药物应用* 2016; 10(12): 138-139
- 李国铨, 叶风, 郭峰, 等. 柳氮磺吡啶肠溶片联合羟氯喹片和甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的临床研究. *中国临床药理学杂志* 2019; 35(6): 507-509
- 张江林, 黄烽. 羟氯喹的药理作用及在风湿性疾病中的应用. *解放军药学报* 2000; 16(2): 85-88
- 王长贵, 陈仁利. 硫酸羟氯喹治疗风湿病的临床价值分析. *中国继续医学教育* 2018; 10(15): 124-125
- 丁蓓蓓. 羟氯喹对类风湿关节炎患者不良反应的影响. *现代实用医学* 2019; 31(11): 1464-1466

- 谢文慧, 张卓莉. 羟氯喹治疗类风湿关节炎的临床研究现状. *中国临床药理学杂志* 2019; 35(23): 3134-3137
- 胡赛静, 毛崇溶. 应用OCT观察羟氯喹对视网膜的早期影响. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2015; 17(3): 181-183
- Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 2015; 122(1): 110-116
- Lee DH, Melles RB, Joe SG, et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology* 2015; 122(6): 1252-1256
- 胡建, 黄厚斌, 魏世辉. 羟氯喹性视网膜病变及其检测. *解放军医学院学报* 2014; 35(11): 1171-1174
- Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye(Lond)* 2017; 31(6): 828-845
- 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
- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118(2): 415-422
- 闫琳毅, 张海艇, 林玮, 等. 自身免疫性疾病患者长期使用羟氯喹治疗的安全性. *中华临床免疫和变态反应杂志* 2015; 9(4): 262-266, 340
- 曹丽, 徐学东, 孙驰平. 羟氯喹治疗系统性红斑狼疮致视网膜病变的前瞻性研究. *世界最新医学信息文摘* 2018; 18(97): 98-99
- 随闻达, 于伟泓. 美国最新羟氯喹视网膜病变筛查指南概述. *转化医学电子杂志* 2017; 4(8): 13-16
- 施晓萌, 王秀华, 王莉, 等. 氯喹类药物的眼毒性及其预防. *河南医学研究* 2020; 29(12): 2303-2305
- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016; 123(6): 1386-1394
- Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(7): 973-981
- 马进, 吴德正, 高汝龙, 等. 多焦视网膜电图中央反应与中心视力的相关性. *中国实用眼科杂志* 2002; 6: 424-426
- 张晓培, 苏秀明, 姚牧笛, 等. 视觉电生理技术在青光眼早期诊断中的意义. *国际眼科杂志* 2016; 16(11): 2044-2047
- 陈倩, 田国红. 视觉电生理结果的解读. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2018; 18(1): 68-72
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol* 2015; 130(1): 1-12
- Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol* 2016; 133(1): 1-9
- Constable PA, Bach M, Frishman LJ, et al. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc Ophthalmol* 2017; 134(1): 1-9
- Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV Standard for clinical multifocal electroretinography (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012; 124(1): 1-13