

# 氯喹性视网膜病变的监测方法

邵毅, 沈严坤, 舒会叶

引用: 邵毅, 沈严坤, 舒会叶. 氯喹性视网膜病变的监测方法. 国际眼科杂志 2021;21(6):1000-1003

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81660158); 江西省青年科学基金资助项目 (No.20161ACB21017); 江西省重点研发项目 (No.20181BBG70004); 江西省杰出青年人才计划资助项目 (No.20192BCBL23020)

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科

作者简介: 邵毅, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 科副主任, 研究方向: 角膜病及眼影像技术。

通讯作者: 邵毅. freebee99@163.com

收稿日期: 2020-06-16 修回日期: 2021-04-30

## 摘要

氯喹类药物在治疗风湿病、皮肤病和自身免疫疾病中, 发挥着越来越重要的作用, 然而长时间使用会导致不可逆的黄斑病变和视网膜病变, 甚至永久性失明, 并且它们的毒副作用与使用剂量、治疗时间长、是否有角化病和肾或肝功能不全等有关。因此对于两种药物引起视网膜病变的监测也比较复杂, 需要眼底自身荧光 (FAF) 配合光谱域光学相干层析成像 (SD-OCT) 的宽视野进行, 对于视网膜病变复杂的患者还需使用多焦视网膜电图 (mfERG) 等进行确诊。具体的监测方法需要临床眼科医师根据患者用药情况和初步监测结果进行确定。

**关键词:** 氯喹类药物; 副作用; 宽视野监测; 多焦视网膜电图

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.12

## Monitoring methods of chloroquine induced retinopathy

Yi Shao, Yan-Kun Shen, Hui-Ye Shu

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No. 81660158); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No. 20161ACB21017); Key Research Foundation of Jiangxi Province (No. 20181BBG70004); Excellent Talents Development Project of Jiangxi Province (No.20192BCBL23020)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

**Correspondence to:** Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received: 2020-06-16 Accepted: 2021-04-30

## Abstract

• Hydroxychloroquine and chloroquine play more and more important roles in the treatment of rheumatism,

skin diseases and autoimmune diseases. Irreversible macular diseases, retinopathy and even permanent blindness are common side effects of them. High dose per kilogram of body weight, duration of treatment, presence or absence of keratosis and renal or liver dysfunction are all related to this. Therefore, the examination of the two kinds of drug lesions is also relatively complicated. FAF and SD-OCT are required for wide field examination. For patients with complicated retinopathy, multifocal electroretinogram and the like are also required for diagnosis. The specific examination methods need to be determined by clinical ophthalmologists according to the patient's medication and preliminary examination.

• **KEYWORDS:** hydroxychloroquine; side effects; wide field detection; multifocal electroretinogram

**Citation:** Shao Y, Shen YK, Shu HY. Monitoring methods of chloroquine induced retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(6):1000-1003

## 0 引言

临床上相对于氯喹而言, 羟氯喹疗效更好, 安全性也更高, 因此临床应用更加广泛。然而近来氯喹性视网膜病变率上升较快, 长期使用羟氯喹的患者视网膜病变率高达 7.5%<sup>[1]</sup>, 而氯喹对视网膜损伤更大, 这种损害大多表现为光感受器受损和视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 变性, 可能导致“牛眼黄斑病”和中枢视觉的永久丧失<sup>[2]</sup>, 这些症状相对在亚洲患者中更加普遍。按时监测, 适时停用氯喹类药物, 可使其对患者视力的影响最小, 也可以降低进一步病变的风险。

## 1 氯喹性视网膜病变的机制

氯喹类药物与黑色素有很高的亲和性。因此, 易于在富含黑色素的组织如视网膜、虹膜睫状体等组织中沉积。羟氯喹较氯喹的视网膜损害发生率低, 主要与其不能通过血-视网膜屏障有关。氯喹类药物致视网膜损害的发生可能与以下机制有关: (1) 氯喹类药物在 RPE 聚集并结合黑色素颗粒; (2) RPE 吞噬功能的缺乏和感光受体外层脱离; (3) 髓样体在细胞内聚集影响 RPE 代谢; (4) RPE 细胞功能不足导致视锥及视杆细胞丢失。

## 2 氯喹性视网膜病变的监测原则

对氯喹类药物引起的视网膜病变的监测前需要进行基线评估<sup>[3]</sup>, 评估主要使用放大的视网膜彩色照片和扩展光谱域光学相干层析成像等技术, 如果通过这些技术识别出黄斑病变, 则可以进行基线视野测试。在监测前, 临床医师需要了解患者是否有使用氯喹类药物的症状、氯喹类药物治疗开始的日期、每日剂量、患者体质量、是否服用三苯氧胺、肾功能情况 [患者最后一次肾小球滤过率估算值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 检测结果和日

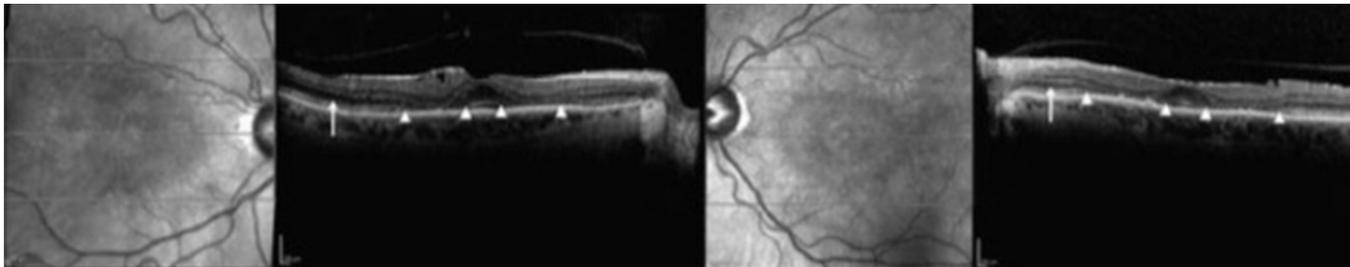


图1 SD-OCT 监测显示双眼视网膜外段中央凹旁变薄, 椭圆区和光感受器内外段(白色箭头之间)破裂。

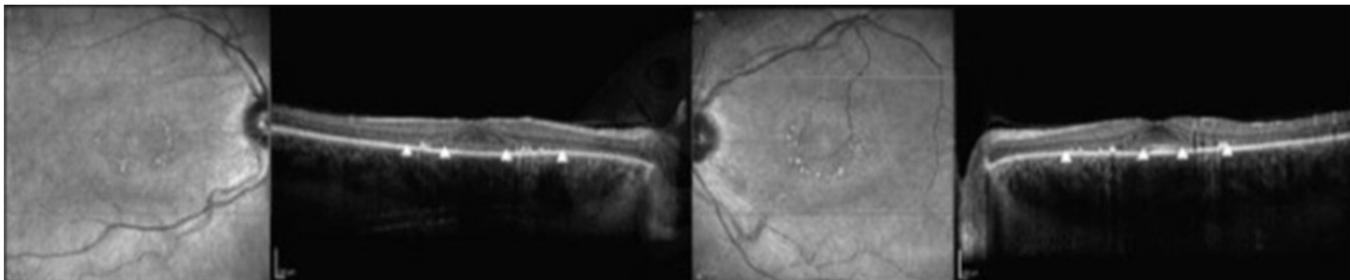


图2 扫描激光检眼镜显示椭圆区和光感受器内外段(白色箭头之间)中央凹旁变薄, 视网膜色素上皮发生相应变化, 外界膜不可见。

期]、是否有已知的黄斑病变等。大多数患者最好在服药前进行一次基线检查, 在服药第 1a, 最好是开始服用 6mo 内, 结合视网膜照片和视野监测接受监测。为有更高风险发展为氯喹类药物引发的视网膜病变的患者提供就诊的机会。考虑到监测时长和复杂程度, 建议在进行监测时继续服用氯喹类药物, 直到确定毒性监测的结果。需要明确的是, 监测并不能预防氯喹类药物引发的视网膜病变, 而是监测症状前毒性的最早明确迹象, 有助于患者和开处方的医生决定治疗方案。

### 3 氯喹性视网膜病变的监测方案

现代诊断可以大概率早期发现相关疾病。数据显示, 服用绝对体质量大于 5mg/kg 的患者属于最高风险组, 然而许多患者服用大于 6mg/kg<sup>[4]</sup>, 因为羟基氯喹片的剂量为 200mg 或 400mg, 因此许多患者服用的剂量可能高于推荐剂量。一般来说, 在治疗的前 5a, 毒性的风险很低, 但在最高剂量组 (>5mg/kg) 的患者中, 毒性的风险将增加到 20%。需要根据患者先前患有的疾病评估是否适合监测。一般来说, 对氯喹类药物的测试有: 视野监测、光谱域光学相干层析成像 (spectral domain - optical coherence tomography, SD - OCT), 眼底自身荧光 (fundus autofluorescence, FAF), 多焦视网膜电图 (multifocal electroretinogram, mfERG) 等<sup>[5]</sup>。微视野技术仍然是氯喹性视网膜病变监测方面的研究工具。随着监测技术的进步, 现如今最优的基线监测应通过扩张的视网膜彩色照片以及扩张的 SD-OCT 来进行, 如果通过这些技术未能得到统一的确定结果, 可以进行基线视野监测<sup>[6]</sup>。另外, 有效的监测手段需要能确定视网膜病变的中心凹和中心旁模式, 监测协议应包括宽视野 (>50 度) FAF 或至少 30 度扫描的 SD-OCT<sup>[7]</sup>。最好结合 SD-OCT 和 FAF 以及功能试验如: 视野监测和视觉电生理 mfERG 的结果, 因为后两者现在可以在一台机器上使用。mfERG 的应用并不广泛, 仅在持续性、明显的视野异常与正常 SD-OCT 和 FAF 成像的患者的氯喹性视网膜病变相一致的情况下考虑使用<sup>[8]</sup>, 任何监测方案中必须至少有一个可以检测到中枢周围疾病。

**3.1 视野监测** 视野测试作为一种客观监测手段, 能够监测到氯喹性视网膜病变的早期症状, 对中央凹旁的病变相对比较敏感, 是一种非常灵敏的诊断测试手段。近期有研究发现, 测试中使用的白色靶点比之前广泛使用的红色靶点更具辨别度<sup>[9]</sup>。在氯喹性视网膜病变中, 由于通常情况下颞侧黄斑首先受到影响, 上鼻侧视野丧失通常是受影响的第一象限, 在测试范围内 (鼻腔和颞部延伸 10 度) 可以捕捉到代表副中央凹疾病亚型中的氯喹性视网膜病变的损伤的影像。早期视野缺损的监测相对比较困难, 因为在视野监测的模式标准差分析中, 视网膜敏感度降低, 孤立点会变得有毒性<sup>[10]</sup>, 因此重复测试以识别一致的视野缺陷可能是必要的。副中央凹视网膜敏感度降低的邻近点 (2~6 度偏心), 在进行视野监测时需要特别注意。

**3.2 SD-OCT** SD-OCT 是一种主观检测手段, 广泛应用于眼科黄斑病变的诊断和监测。在 SD-OCT 中, 可以监测到视网膜区域厚度和体积的变化, 其中最常见的是副中央凹的厚度图变化 (图 1), 这种改变最初发生于下颞部视网膜<sup>[11]</sup>。距中央凹中心 500~1500 $\mu\text{m}$ , 约等于 2~5 度的内亚区, 可能受到更明显的影响。需要通过拱廊进行广角 SD-OCT 成像来监测中枢周围疾病。

SD-OCT 可监测氯喹性视网膜病变患者的形态学变化, 包括感光层的破坏、IS/OS 连接的破坏 (椭圆区)、椭圆区和交指区 (感光外段层) 之间的空间丢失以及交指区损失和 RPE 层损失、碎片堆积等<sup>[12]</sup> (图 2)。并且进一步的研究发现, 在 SD-OCT 上保存外界膜是对于氯喹性视网膜病变良好预后处理手段。然而, 它可能不如视野监测灵敏。有研究表明, 10% 的氯喹性视网膜病变患者可能有正常的 SD-OCT 成像, 但在中心静态视野监测中可见环形暗点瘤, 若在监测方案中常规使用 FAF 成像会减少这种现象, 或者使用视野白色刺激联合 SD-OCT 检测, 这种主、客观结合的检测手段能提高结果准确性, 从而减少转诊 mfERG 的次数。

**3.3 FAF** FAF 也是一种主观监测手段, 通常使用 488nm 的单色光源来激发脂褐素在 RPE 内的自反射特性<sup>[13]</sup>。在氯喹性视网膜病变中, 早期高荧光提示 RPE 应激, 晚期

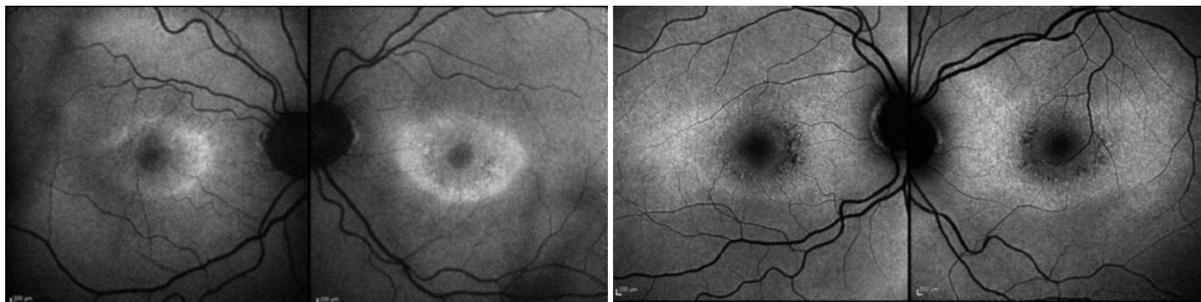


图3 FAF监测双侧中央凹信号增加。

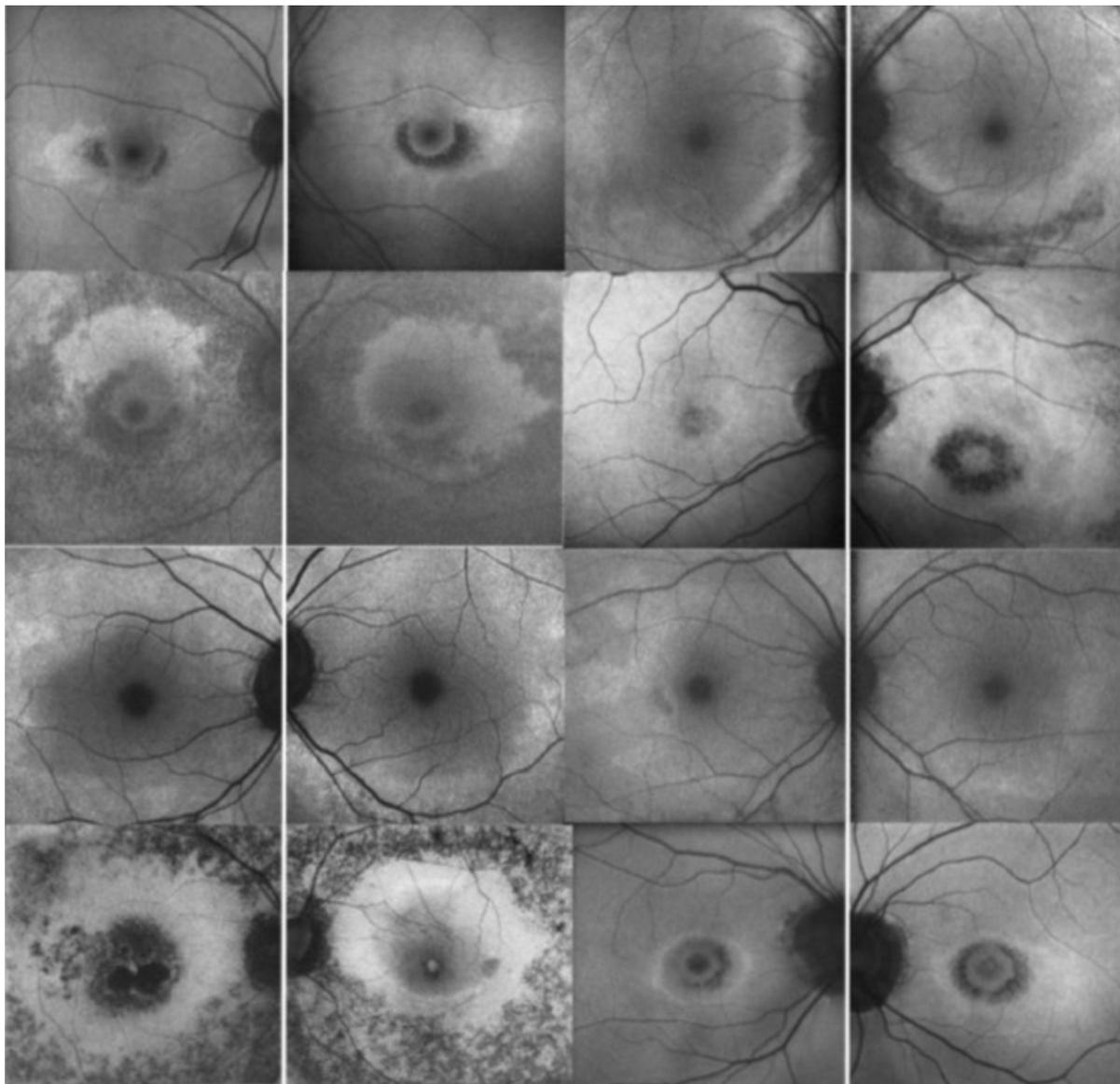


图4 氯喹性视网膜病变FAF的各种疾病模式,包括中央凹旁结构异常,中央周围异常,中央静脉周围和中央静脉旁改变等。

低荧光提示 RPE 丢失。如前所述,疾病可能分布在中央凹旁或中央周围。即使 FAF 不如视野监测或 SD-OCT 可靠,但它可以是一种非常有用的辅助监测,特别是在鉴别中枢周围视网膜病变方面<sup>[14]</sup>(图 3)。数据表明,在氯喹性视网膜病变中,76%有典型的中央凹旁结构异常,12%中央周围异常,还有 12%是中央静脉周围和中央静脉旁改变的混合性症状(图 4),作为氯喹类药物监测的一部分,宽场 FAF 结合 SD-OCT 可以实现对复杂性中央静脉旁病变的监测。

**3.4 mfERG** mfERG 作为客观监测的一种,是一种特殊的电诊断测试手段,涉及到一系列六边形光源投射到视网膜

上。在氯喹性视网膜病变中,mfERG 可监测到振幅降低、内隐时间延长、环反应降低,环比大于正常限值和色差图显示反应时间缩短等病态信号<sup>[15-17]</sup>。在正常 SD-OCT 和宽视野 FAF 成像的情况下,对于具有典型的氯喹性视网膜病变的严重和持续性视野缺陷的患者,才应考虑 mfERG。虽然它对氯喹性视网膜病变的诊断有一定的实用价值,但是必须考虑它的高成本、有限的可用性。正常的测量手段仍然是结构成像测试:SD-OCT 和 FAF。mfERG 只能作为一种定性测量方案,mfERG 异常的情况下,患者将进行进一步明确毒性标准监测;如果 mfERG 正常,患者将恢复年度监测<sup>[18]</sup>。其对视野测试的敏感性相

对较低,需要经过良好校准的设备和经验丰富的临床医师按照国际临床视觉电生理学学会 (ISCEV) 规定的国际标准工作<sup>[19]</sup>。

**3.5 其他监测手段** 自适应光学技术仍然是氯喹性视网膜病变监测方面的有效手段。视野监测最常用的是汉弗莱视野检查测试,它与 SD-OCT 结合的监测准确率可以高达 86%。随着监测技术发展还出现了其他测试手段如:眼底彩色照片、彩色视觉检查、Amsler 测试、电眼描记术 (electroretinography, EOG)<sup>[20]</sup> 等,其中 EOG 这种监测方法过于主观,灵敏度也不够高,因此使用率不高。

#### 4 小结

对于一些比较严重的病况例如视野缺陷,需要重复检测做出正确诊断。我们建议所有患者使用最新标准的白色刺激的 10:2 视野监测,再进行 SD-OCT 监测,条件允许再辅以宽场 FAF,如果广角视野异常,则额外使用 30:2 视野进行监测,对于有严重和持续视野缺陷的患者,应考虑 mfERG。一般来说,副中央凹视网膜敏感度降低的邻近点(2~6 度偏心)最有可能代表副中央凹疾病亚型中的氯喹性视网膜病变<sup>[10]</sup>,然而最新有病例表明氯喹性视网膜病变的患者在视野监测中可能没有任何异常。在这种患者中,如果测得的视野缺损明显,可考虑 mfERG。如果视野缺损非常轻微,可以依情况使用重复监测,如果没有明显的结构缺损,可以进行 mfERG 监测。根据最新研究,视野测试结合 SD-OCT 的灵敏度可能为 86%。眼科医师可以每年通过视野、OCT 和 FAF 来监测继续或停止用药的患者,但是由于病情发展需要时间,频繁的监测可能也无法监测到变化,因此不必提高监测频率<sup>[21]</sup>。正常 SD-OCT 和宽场 FAF 成像下显示氯喹性视网膜病变的患者,当临床医生决定继续用药时,应确定并最小化风险因素,可以根据患者绝对体质量确保安全用药、需要尽量避免他莫昔芬、三苯氧胺等药物和氯喹类药物的同时使用(考虑到肾损害的可能性)。氯喹类药物的作用持续时间很长,即使药物立即停药,也会继续产生对视网膜的影响。目前我们已经熟知了氯喹类药物的可用于哪些疾病、产生眼病变的机制以及一系列相对有效的检测方法。在治疗时,眼科医生需要告知患者视网膜变化的严重程度和持续氯喹类药物治疗时视力丧失的风险,并建议每 6mo 进行一次眼底检查,一旦发现眼毒性症状应该早期发现早期停止用药。目前除及时停药和不断复查之外尚未发现有效的治疗方法<sup>[22]</sup>。未来需要我们研究更敏锐的监测手段和有效的辅助药物使氯喹类药物在治疗风湿病和自身免疫疾病中充分发挥其疗效的同时也不会产生视网膜病变等副作用。

#### 参考文献

- 1 Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)* 2017;31(6):828-845
- 2 陈虹, 郑捷. 氯喹与羟基氯喹的不良反应. *中国临床药理学杂志* 2001;17(5):363-366
- 3 Browning DJ, Lee C. Scotoma analysis of 10-2 visual field testing with a red target in screening for hydroxychloroquine retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1499-1509

- 4 Pham BH, Marmor MF. Sequential Changes in Hydroxychloroquine Retinopathy up to 20 Years after Stopping The Drug: implications for mild versus severe toxicity. *Retina* 2019;39(3):492-501
- 5 Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus* 2015 ;24(13):1384-1391
- 6 章菲菲, 邹和健. 羟基氯喹在风湿病治疗中的应用. *临床荟萃* 2003;18(2):113-115
- 7 Tsang AC, Ahmadi Pirshahid S, Virgili G, et al. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: a systematic review evaluating the multifocal electroretinogram as a screening test. *Ophthalmology* 2015 ;122(6):1239-1251
- 8 Latasiewicz M, Gourier H, Yusuf IH, et al. Hydroxychloroquine retinopathy: an emerging problem. *Eye (Lond)* 2017;31(6):972-976
- 9 Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(12):1453-1460
- 10 Marmor MF, Hu JL. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(9):1105-1112
- 11 Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, et al. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology* 2015 ;23(5):231-269
- 12 张江林, 黄烽. 磷酸氯喹在风湿病治疗中的安全性. *药物不良反应杂志* 2002;4(6):32-34
- 13 Marmor MF. Efficient and effective screening for hydroxychloroquine toxicity. *Am J Ophthalmol* 2013 ;155(3):413-414
- 14 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
- 15 Marmor MF, Chien FY, Johnson MW. Value of red targets and pattern deviation plots in visual field screening for hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2013 ;131(4):476-480
- 16 张晓, 崔阳, 罗日强. 甲氨蝶呤联合来氟米特或羟基氯喹治疗类风湿关节炎的临床观察. *中华医学杂志* 2004;84(17):1038-1040
- 17 Goldberg SB, Supko JG, Neal JW, et al. A phase I study of erlotinib and hydroxychloroquine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(10):1602-1608
- 18 Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology* 2016;123(6):1386-1394
- 19 Chen YM, Lin CH, Lan TH, et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1244-1249
- 20 Browning DJ, Lee C. Relative sensitivity and specificity of 10-2 visual fields, multifocal electroretinography, and spectral domain optical coherence tomography in detecting hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1389-1399
- 21 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964-975
- 22 黄鑫涛, 林惠娥, 郑茹萍, 等. 羟基氯喹致眼毒性的文献分析. *药物流行病学杂志* 2019;28(1):59-63