

· 专家述评 ·

文章编号: 2095-6894( 2017) 08-13-04

## 美国最新羟氯喹视网膜病变筛查指南概述

随闻达, 于伟泓 ( 中国医学科学院北京协和医院眼科, 北京 100730)

### Overview of the latest screening guidelines for hydroxychloroquine retinopathy in the United States

SUI Wen-Da, YU Wei-Hong

Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

**【Abstract】** Hydroxychloroquine ( HCQ ) is used increasingly in the management of a variety of autoimmune disorders. However, taking HCQ and chloroquine ( CQ ) can cause retinal toxicity and lead to irreversible visual loss. After taking HCQ for more than 20 years, the prevalence rate of patients is nearly 20%. Therefore, early diagnosis is especially important. According to the latest guidelines of the AAO in 2016, We hereby review the morbidity, risk factors and screening methods of HCQ retinopathy.

**【Keywords】** hydroxychloroquine; chloroquine; screening; retinopathy

**【摘要】** 羟氯喹越来越广泛地被应用于多种自身免疫性疾病的治疗中。然而, 服用羟氯喹和氯喹会出现视网膜毒性进而引发不可逆的视力丧失, 服用羟氯喹超过 20 年后发病率接近 20%。故早期诊断尤为重要。本文根据 2016 年美国眼科年会最新修订的羟氯喹筛查指南, 对羟氯喹视网膜病变的发病率、危险因素, 以及视野、SD-OCT、mfERG 和 FAF 作为筛查手段的研究结果进行介绍。

**【关键词】** 羟氯喹; 氯喹; 筛查; 视网膜病变

**【中图分类号】** R595.3; R774.1 **【文献标识码】** A

## 0 引言

羟氯喹( hydroxychloroquine, HCQ ) 和氯喹( chloroquine, CQ ) 是治疗自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮( systemic lupus erythematosus, SLE )、类风湿关节炎( rheumatoid arthritis, RA ) 等的常用药物, 属于抗疟药。不良反应有胃肠道反应( 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。由于眼部视网膜病变可导致不可逆的视力下降, 目前尚无有效治疗方法<sup>[1]</sup>, 因此重

视和了解视网膜病变的风险因素与筛查方法非常重要。

## 1 羟氯喹所致眼部病变

服用 CQ 和 HCQ 会引起角膜上皮内的药物沉积。但这些角膜变化与视网膜损伤没有直接关系, 且与视力下降也不相关, 通常是可逆的。

羟氯喹视网膜病变最早由 Easterbrook 定义<sup>[2]</sup>。早期视网膜黄斑区可出现点状或团状的色素沉积, 晚期黄斑区可出现典型的“牛眼”样外观, 主要是由于药物损害感光细胞, 并且随着外核层的萎缩, 出现视网膜色素上皮( retinal pigment epithelium, RPE ) 层的破坏<sup>[3]</sup>。致病机理尚不明确。患者早期症状为视力下降、中心或旁中心视物遮挡, 晚期可有视物变形与色觉改变。多数文献报告显示视网膜损伤均发生于黄斑区或中心凹旁<sup>[4]</sup>, 且非洲患者和美洲患者的表现多与欧洲患者一致, 即出现黄斑中心凹旁的损害<sup>[3, 5]</sup>, 但近年来有韩国学者发现亚洲患者在靠近拱环的黄斑区外出现损伤<sup>[6]</sup>。

## 2 羟氯喹视网膜病变的发病率

以往认为 HCQ 引起的视网膜病变发病率较低, 有文献报道为 0.08%~0.50%, 用药 10~15 年发病率为 2%<sup>[7]</sup>。但根据 2016 年美国眼科学会( American Academy of Ophthalmology, AAO ) 修订后的最新指南指出, 服药 5 年以上发病率接近 1%, 10 年以上发病率接近 2%, 20 年以上发病率上升到接近 20%。早期视网膜病变停药后尚有可能恢复, 但由于 HCQ 在体内半衰期长, 有些患者停药后病情仍然继续进展, 且无有效治疗方法<sup>[8-9]</sup>。所以临床确定羟氯喹视网膜病变已经发生时, 应立即停药, 与风湿免疫内科医师协同会诊, 并继续进行眼科随访<sup>[10]</sup>。

## 3 羟氯喹视网膜病变的危险因素

**3.1 主要危险因素** 药物相关因素。①药物量: 每日最大剂量( >5.0 mg/kg )、累积剂量( >1 000 g ) 危险性增加; ②疗程: 用药时间 > 5 年危险性增加; ③年龄: >60 岁患者危险性增加; ④肝肾疾病: 合并肝肾疾

收稿日期: 2017-06-19; 接受日期: 2017-07-03

作者简介: 随闻达, E-mail: 276600297@qq.com

通讯作者: 于伟泓, 博士, 副主任医师, 副教授。研究方向: 眼底病。

E-mail: 536273640@qq.com

病患者危险性增加;⑤合并其它黄斑疾病患者危险性增加;⑥药物相互作用:如同时服用他莫昔芬(用于治疗乳腺癌)则使 HCQ 视网膜病变的危险性增加。

一项包含 2361 例患者的大型回顾性研究<sup>[11]</sup>中,患者服用羟氯喹超过 5 年,使用视野和频域光学相干层析成像(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT)进行评估,发现视网膜病变的总发病率为 7.5%,发病率因每日用药剂量和服药时间的不同而不同。每日用药剂量是最关键的决定因素。本研究中的患者,日平均剂量大约为 5.0 mg/kg。因此, Melles<sup>[4]</sup>认为每日 5.0 mg/kg 是可接受的,且对大多数患者的病情治疗有效,统计发现<5.0 mg/kg 剂量的患者,在治疗的最初 5 年发病率<1%,10 年以上发病率<2%。但服药 20 年以后,发病率急剧增加至约 20%。当日常剂量更高时,风险更高。虽然剂量低时,风险较小,但尚不明确长期使用是否存在真正“安全”的剂量。该研究还发现,同时服用他莫西芬可使视网膜毒性风险增加 5 倍,具体原因尚不明确。

**3.2 次要危险因素** 患者相关因素。①体质量因素。有研究<sup>[12]</sup>证实,HCQ 不在脂肪中积存,故应按理想体质量计算:男性 =  $50.0 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg} \times (\text{身高} - 152.4) \text{ cm} / 2.54 \text{ cm}$ ;女性 =  $45.5 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg} \times (\text{身高} - 152.4) \text{ cm} / 2.54 \text{ cm}$ 。②遗传因素。有学者认为,有些患者易患羟氯喹视网膜病变是由于遗传因素(如 ABCA4 基因异常)<sup>[13]</sup>,而还有报道<sup>[14]</sup>表明,一些不致病的 ABCA4 基因多态性实际上可能有保护性,ABCA4 中常见遗传变异的次要等位基因延缓了 HCQ 所致毒性视网膜病变。另外,有研究<sup>[15-16]</sup>发现细胞色素 P450 的基因多态性可能影响血药浓度,遗传因素可能是欧洲人和亚洲人眼睛疾病表现差异的原因。

## 4 筛查策略

AAO 建议对于长期服用 HCQ 或 CQ 的患者应在开始服药的第一年内进行基线眼科检查,记录任何异常的眼部状况,最关键的是先行眼底黄斑区评估、视野和 SD-OCT<sup>[17]</sup>。考虑到服用羟氯喹初期的低风险,在剂量恰当且无主要风险因素的状况下,可以在 5 年后再进行每年 1 次的筛查,如果风险较高,则应每年进行筛查。对于有主要危险因素的患者,可考虑更为频繁的筛查。当患者出现主观视觉改变、视网膜损伤、体质量改变、肝肾疾病以及开始服用他莫昔芬时,应及时就诊<sup>[1]</sup>。

## 5 筛查方法

对于早期羟氯喹视网膜病变的诊断并没有“金

标准”。AAO 认为一些客观检测方法对早期病变有较好的敏感性,如多焦视网膜电图(multifocal electroretinography, mfERG)、SD-OCT 和眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)。而时域 OCT、眼底荧光素血管造影、全视野 ERG、Amsler 表格、色觉检查、电图等检查并不建议作为筛查手段,因为其敏感性均不足以发现早期病变<sup>[17]</sup>。

**5.1 视野(主观、功能性检查)** AAO 建议使用 10-2 白色视标程序,因为白色视标更容易发现细微改变。羟氯喹性视网膜病变一般最早发生于黄斑中心凹旁,因此中心凹旁出现 1 个暗点也非常有意义,但亚洲患者损伤多出现在黄斑区外,有些甚至与青光眼患者视野结果相似。10-2 程序在黄斑区内有较高的分辨率,尤其适用于非亚洲患者,而亚洲患者则需要更宽的测试模式(24-2/30-2)<sup>[1,17]</sup>。有学者<sup>[18]</sup>认为红色与白色视标均可适用于早期检测,并且红色视标更敏感,可用于检测更早期病变。但 AAO 最新的指南则指出红色视标的准确性和一致性稍差,其结果并不准确。

**微视野检查:**该测试可将视野测试闪光精确定位于视网膜。理论上,它应该比自动视野检查更为有用和可靠,但在实践中,由于长时间的测试易使患者感到疲劳,故其结果并不完全准确,而且尚无任何研究证明其有效性,所以现阶段并未把微视野检查纳入必查项目。

**5.2 SD-OCT(客观、结构性检查)** 当发生羟氯喹视网膜病变时,非亚洲患者表现为拱环附近的中央凹周围区域感光层变薄,而对于亚洲患者,进行广角扫描或跨血管弓区域扫描则更为重要<sup>[3,19-20]</sup>。Pasadhika 等<sup>[21]</sup>对于服用 HCQ 的美洲患者研究发现,其内层视网膜萎缩变薄,尤其是节细胞和内丛状层。还有研究<sup>[22]</sup>对于服用 HCQ 的美洲患者研究发现,其羟氯喹视网膜病变显示为“飞碟”样改变(中心凹处视网膜外层基本无改变,而中心凹旁椭圆体带消失、神经上皮层萎缩变薄,黄斑中心凹曲线消失)。AAO 的 Marmor 等<sup>[3]</sup>研究提示,早期呈现椭圆体带和视锥细胞损害(黄斑区颞下方首先出现),进展至中心凹旁的外核层变薄,最后可见视网膜色素上皮损害。

SD-OCT 对于早期视网膜病变可能不及视野检查或 mfERG 敏感,但当出现典型性的局部视网膜变薄时,即可确定已经出现了视网膜毒性反应。

**5.3 mfERG(客观、功能性检查)** mfERG 可以客观记录早期视网膜黄斑中央凹周围或黄斑外的异常<sup>[23]</sup>,且敏感性和特异性更强,同时可以通过比较中心反应环的振幅,为疑似有视野缺损的结果提供双重客观确认。服用 HCQ 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>[24]</sup>. 有研究<sup>[25-26]</sup>发现在停药后,患者的 mfERG 有不同程度的改善,振幅与羟氯喹累积剂量呈负相关. 这说明 mfERG 用于监测病情并没有受到原发病的影响<sup>[22-26]</sup>. Missner 等<sup>[27]</sup>和 Nebbioso 等<sup>[28]</sup>研究均认为眼科随访必须选择视野检查和 mfERG 检查,视野和 mfERG 可作为羟氯喹性视网膜病变的标准化检查. 但由于 mfERG 操作的不便性和对检查人员的高要求性,AAO 并未将其作为必选项目.

**5.4 FAF(客观、结构性检查)** FAF 能够提供活体眼视网膜色素上皮中脂褐质的分布情况,用于检测视网膜色素上皮改变. 早期可无明显改变,晚期 RPE 丧失表现为低荧光区. FAF 在显示眼底后极部的结构性损伤方面作用尤为显著,对于亚洲人群同样应当使用广角模式进行拍摄.

## 6 总结

目前的治疗研究现状证明,除了停止药物服用,尚无任何饮食或其他药物治疗可以有效预防、治疗或降低羟氯喹视网膜病变发生的风险,即使停药也并不能阻止视网膜病变的进展. 有学者研究证实,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,且中央中心凹厚度已经变薄,停药后病变仍会继续进展数年<sup>[29-30]</sup>. 故根据 Marmor 等<sup>[30]</sup>和 2016 年 AAO 指南的意见,对于服用 HCQ 的患者,筛查方法如下. ①做好眼科基线检查;②服药 5 年后每年进行 1 次眼科随诊;③伴有其他因素,如出现肝、肾疾病、体质量变化、他莫昔芬的使用时,应提高随访频率;④对于亚洲人群,所有临床检查均应使用广角检查,以便发现离中心凹更远处的病变<sup>[1,31]</sup>.

眼科医生发现视网膜病变后,若要停止药物治疗,应征询患者和风湿免疫内科医生的意见,确保医疗风险可控(例如 SLE 突发发作). 眼科医生可根据视网膜病变的严重程度,评估患者后期视力丧失风险. 需要指出的是即使采取多种眼科仪器进行筛查,对于早期病变仍然可能漏诊,这提醒所有眼科医生应该更加全面、严谨地对羟氯喹视网膜病变作出判断<sup>[32]</sup>.

## 【参考文献】

- [1] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy [J]. *Ophthalmology* 2011, 118( 2): 415-422.
- [2] Easterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine [J]. *J Rheumatol*, 1999, 26( 9): 1866-1888.
- [3] Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity [J]. *Arch Ophthalmol* 2012, 130( 4): 461-469.
- [4] Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity [J]. *Ophthalmology* 2015, 122( 1): 110-116.
- [5] Chiang E, Jampol LM, Fawzi AA. Retinal toxicity found in a patient with systemic lupus erythematosus prior to 5 years of treatment with hydroxychloroquine [J]. *Rheumatology ( Oxford)* 2014, 53( 11): 2001.
- [6] Lee DH, Melles RB, Joe SG, et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients [J]. *Ophthalmology* 2015, 122( 6): 1252-1256.
- [7] Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Care Res ( Hoboken)* 2010, 62( 6): 775-784.
- [8] Salu P, Uvijls A, Van Den Brande P, et al. Normalization of generalized retinal function and progression of maculopathy after cessation of therapy in case of severe hydroxychloroquine retinopathy with 19 years follow-up [J]. *Doc Ophthalmol* 2010, 120( 3): 251-264.
- [9] Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, et al. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation: new evidence from multimodal imaging [J]. *JAMA Ophthalmol* 2013, 131( 9): 1187-1197.
- [10] Vanderzee G, Tassi D. New trends in early diagnosis of hydroxychloroquine toxic retinopathy [J]. *Optometry* 2012, 83( 5): 200-207.
- [11] Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy [J]. *JAMA Ophthalmol* 2014, 132( 12): 1453-1460.
- [12] Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology* 2002, 109( 7): 1377-1382.
- [13] 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 [J]? *Am J Ophthalmol* 2001, 131( 6): 761-766.
- [14] Grassmann F, Bergholz R, Mändl J. Common synonymous variants in ABCA4 are protective for chloroquine induced maculopathy ( toxic maculopathy) [J]. *BMC Ophthalmol* 2015, 15: 18.
- [15] Jallouli M, Galicier L, Zahr N, et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol* 2015, 67( 8): 2176-2184.
- [16] 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 [J]. *Arthritis Rheumatol* 2016, 68( 1): 184-190.
- [17] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy ( 2016 Revision) [J]. *Ophthalmology* 2016, 123( 6): 1386-1394.
- [18] Marmor MF, Chien FY, Johnson MW. Value of red targets and pat-



- tern deviation plots in visual field screening for hydroxychloroquine retinopathy [J]. JAMA Ophthalmol 2013 ,131( 4) : 476-480.
- [19] Kellner S , Weinitz S , Kellner U. Spectral domain optical coherence tomography detects early stages of chloroquine retinopathy similar to multifocal electroretinography , fundus autofluorescence and near-infrared autofluorescence [J]. Br J Ophthalmol , 2009 , 93 ( 11) : 1444-1447.
- [20] Mititelu M , Wong BJ , Brenner M , et al. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation: new evidence from multimodal imaging [J]. JAMA Ophthalmol , 2013 , 131 ( 9) : 1187-1197.
- [21] Pasadhika S , Fishman GA , Choi D , et al. Selective thinning of the perfoveal inner retina as an early sign of hydroxychloroquine retinal toxicity [J]. Eye( Lond) 2010 , 24( 5) : 756-762.
- [22] 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) [J]. Clin Ophthalmol 2010 4: 1151-1158.
- [23] Nebbioso M , Livani ML , Steigerwalt RD , et al. Retina in rheumatic diseases: standard full field and multifocal electroretinography in hydroxychloroquine retinal dysfunction [J]. Clin Exp Optom , 2011 , 94( 3) : 276-283.
- [24] Maturi RK , Yu M , Weleber RG. multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users [J]. Arch Ophthalmol , 2004 , 122( 7) : 973-981.
- [25] Lai TY , Ngai JW , Chan WM , et al. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy [J]. Doc Ophthalmol 2006 , 112( 3) : 177-187.
- [26] 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 [J]. Doc Ophthalmol 2009 , 118( 1) : 29-36.
- [27] Missner S , Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography , color vision , perimetry , ophthalmoscopy , and fluorescein angiography [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012 , 250( 3) : 319-325.
- [28] Nebbioso M , Genga R , Karavitis P. Early detection of macular changes with multifocal ERG in patients on antimalarial drug therapy [J]. J Ocul Pharmacol Ther 2009 , 25( 3) : 249-258.
- [29] Ulviye Y , Betul T , Nur TH , et al. Spectral domain optical coherence tomography for early detection of retinal alterations in patients using hydroxychloroquine [J]. Indian J Ophthalmol 2013 , 61( 4) : 168-171.
- [30] Marmor MF , Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy [J]. JAMA Ophthalmol , 2014 , 132( 9) : 1105-1112.
- [31] Browning DJ. Impact of the revised American academy of ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice [J]. Am J Ophthalmol 2013 , 155( 3) : 418-428.
- [32] Farrell DF. Retinal toxicity to antimalarial drugs: chloroquine and hydroxychloroquine: a neurophysiologic study [J]. Clin Ophthalmol , 2012 , 6: 377-383.

## 《Cancer Translational Medicine》约稿信

《Cancer Translational Medicine》( Online-ISSN: 2395-3012 , Print-ISSN: 2395-3977) 是一本开放获取、同行评议、学术性英文双月刊。本刊由中国转化医学和生物技术创新联盟、美国非营利性科技机构赛福地合作出版，主编为中国工程院院士陈志南，编委团队由来自中国、美国、意大利、日本、德国等国内外 100 多位专家组成。本刊旨在发表癌症转化医学研究新动态，促进该领域研究人员和临床从业者的交流和合作。

文章类型：综述、原创性论著、假说、荟萃分析、病例报道等。

刊登范围：癌症的转化、临床、预防、流行病学研究；与癌症危险因素、发生和发展相关的新通路和新机理的细胞分子水平研究；癌症表型的新分子机制和相互作用；有关基本原理的独到见解；具有潜在影响力的概括性总结等。

本刊采用在线稿件处理系统，作者可随时随地投递文章并查看动态。此外，期刊不收取任何形式的版面费、稿件投递和处理费用。投稿请登录 <http://www.journalonweb.com/ctm/>，稿件格式请参照 <http://www.cancertm.com/contributors.asp>。

《Cancer Translational Medicine》编辑部

邮箱：editor@cancertm.com

网址：www.cancertm.com