

分类号：
学 号：2014409020

密 级：
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



新疆地区结缔组织病治疗过程中羟氯喹 眼部安全性分析

学 位 申 请 人	刘 聪
指 导 教 师	武丽君 教授
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	内科学
研 究 领 域	风湿免疫性疾病
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子
2017年 11月

分类号：
学 号：2014409020

密 级：
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



新疆地区结缔组织病治疗过程中羟氯喹 眼部安全性分析

学 位 申 请 人	刘 聪
指 导 教 师	武丽君 教授
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	内科学
研 究 领 域	风湿免疫性疾病
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子
2017年 11月

**Safety analysis of hydroxychloroquinone in the treatment
of connective tissue disease in Xinjiang area**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of medicine

By

Liu Cong

(Internal medicine)

Dissertation Supervisor: Wu Lijun

November, 2017

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：刘强

时间：2017年11月17日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：刘强

时间：2017年11月17日

导师签名：武丽君

时间：2017年11月17日

目 录

摘要.....	I
Abstract	III
英文缩略词.....	V
前言.....	1
材料与方法.....	3
1.研究对象.....	3
2.研究方法.....	3
结果.....	6
讨论.....	11
结论.....	17
参考文献.....	18
综述.....	22
致 谢.....	29
作者简历.....	30
导师评阅表.....	31

摘要

目的：探讨新疆地区结缔组织病患者服用羟氯喹(HCQ)过程中的眼部安全性，指导临床医生对羟氯喹的合理、规范使用，以提高其在临床中的安全应用。

方法：收集 2016 年 1 月到 2016 年 12 月我科明确诊断结缔组织病且基线期视力、视野、眼底、眼压、光学相干断层成像(SD-OCT)、视诱发电位(VEP)等 6 项眼部检查均正常的 471 例患者，要求患者 6 个月后再次重复以上检查。

结果：

1. 471 例患者包括未分化结缔组织病(UCTD)17 例，混合性结缔组织病(MCTD)20 例，系统性红斑狼疮(SLE)201 例，干燥综合征(SS)89 例，类风湿关节炎(RA)110 例，其他结缔组织病 34 例。其中男 39 例，女 432 例，年龄(43.89 ± 14.47)岁，病程(5.69 ± 4.32)年。

2. 471 例患者分为四组，A1 组未服用羟氯喹，共 60 例，其中男性 4 例，女性 56 例，年龄(46.97 ± 13.72)岁，病程(5.79 ± 2.39)年；A2 组服用羟氯喹时间为 0~0.5 年(包括 0.5 年)，共 90 例，其中男性 7 例，女性 83 例，年龄(44.63 ± 14.31)岁，病程(4.63 ± 5.31)年；A3 组服用羟氯喹的时间为 0.5~5 年(包括 5 年)，共 238 例，其中男性 20 例，女性 218 例，年龄(42.48 ± 14.99)岁，病程(4.16 ± 1.76)年；A4 组服用羟氯喹的时间为 5~10 年(包括 10 年)，共 83 例，其中男性 4 例，女性 79 例，年龄(44.88 ± 13.38)岁，病程(11.13 ± 5.02)年。四组患者性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

3. 6 个月后再次对 471 例患者重复检查，有 15 例患者出现眼部异常。其中 411 例服用羟氯喹的患者出现眼部异常 14 例，包括视力异常：视力降低 7 例；视野检查异常：视野缺损 2 例；眼底照相异常：黄斑区色素紊乱 8 例；眼压异常：眼压增高 1 例；SD-OCT 异常：黄斑中心凹变薄 1 例；VEP 异常：眼睛振幅降低 4 例。14 例服用羟氯喹的患者出现眼部病变时间为 0.5~10 年不等，用药时间(3.33 ± 2.43)年，羟氯喹的累积剂量(482.04 ± 363.4)g。60 例未服用羟氯喹的患者出现眼部异常 1 例，为眼底照相异常：黄斑区色素紊乱 1 例，其他几项检查未见异常。

4. A1 组眼部正常患者 59 例，眼部异常患者 1 例，眼部病变率 1.67%；A2 组眼部正常患者 88 例，眼部异常患者 2 例，服用羟氯喹后的眼部病变率为 2.22%；A3 组眼部正常患者 230 例，眼部异常患者 8 例，服用羟氯喹后的眼部病变率为 3.36%；A4 组眼部正常患者 79 例，眼部异常患者 4 例，服用羟氯喹后的眼部病变率为 4.81%。四组整体眼部病变率差异无统计学意义($P>0.05$)，组间眼部病变率差异无统计学意义($P>0.05$)。

5. 收集病例中有患者服用羟氯喹的时间最长为 10 年，按照口服羟氯喹剂量 0.4g/日计算，10 年羟氯喹最大累积量为 1460g，411 例服用羟氯喹的结缔组织病患者按照服用羟氯喹的累积剂量分为 B1、B2 两组，B1 组 $<1000g$ ， $1000g \leq B2$ 组 $\leq 1460g$ 。B1 组共 370 例患者，眼部正常 359 例，眼部异常 11 例；B2 组共 41 例患者，眼部正常 38 例，眼部异常 3 例，组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

6. 14 例眼部异常患者病变结果分析：1 例视力下降伴黄斑区色素紊乱、黄斑中心凹变薄；1 例视野缺损伴黄斑区色素紊乱；1 例视力下降伴黄斑区色素紊乱；1 例视力下降伴视野

缺损、左眼振幅降低；1例视力下降伴右眼振幅降低、黄斑区色素紊乱。

结论：

- 1.羟氯喹具有良好的眼部安全性。
- 2.随着用药时间延长和累积剂量的增加，眼部病变率呈上升趋势，因此结缔组织病患者服药期间定期进行相关的眼部检查是重要且有必要的。
- 3.羟氯喹引起的眼部病变多以两种或两种以上为主要表现。
- 4.尚需进一步扩大样本量并延长随访时间了解羟氯喹长期用药的眼部安全性。

关键词 羟氯喹，羟氯喹性视网膜病变，眼部检查

Abstract

Objective: To investigate the ocular safety of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with connective tissue disease in Xinjiang, and to guide the clinicians to rational and standardize the use of hydroxychloroquine in order to improve their clinical application in clinical practice.

Methods: (SD-OCT), visual evoked potential (VEP), and so on. The visual acuity, visual field, fundus, intraocular pressure, optical coherence tomography (SD-OCT), visual evoked potential (VEP), etc, were collected from the Department of Rheumatology in Xinjiang Autonomous Region from January 2016 to December 2016. 6 eye examination were normal 471 patients, requiring patients to repeat the above six months after the above check.

Results:

1. 471 patients included 17 cases of undifferentiated connective tissue disease (UCTD), 20 cases of mixed connective tissue disease (MCTD), 201 cases of systemic lupus erythematosus (SLE), 89 cases of Sjogren's syndrome (SS), rheumatoid arthritis RA) in 110 cases, 34 cases of other connective tissue disease. Among them, 39 males and 432 females aged (43.89 ± 14.47) years old, the course was (5.69 ± 4.32) years.

2. 471 cases were divided into four groups, A1 group was not taking hydroxychloroquine, a total of 60 cases, including 4 males and 56 females, age (46.97 ± 13.72) years, duration (5.79 ± 2.39) years; (44.63 ± 14.31) years old, the course of disease (4.63 ± 5.31) years; A3 group taking hydroxychloroquine for the time of 0 to 0 years (including 0.5 years), a total of 90 cases, including male 7 cases, women 83 cases, age (44.63 ± 14.31) There were 238 males and 218 females with age (42.48 ± 14.99) years and duration of disease (4.16 ± 1.76) years. The time of taking hydroxychloroquine in group A4 was 5 ~ 10 years (including 5 years) (Including 10 years), a total of 83 cases, including 4 males and 79 females, aged (44.88 ± 13.38) years, duration of disease (11.13 ± 5.02) years. There was no significant difference in sex and age between the four groups ($P > 0.05$).

3. Six months again, 471 patients were repeatedly examined, 15 patients had abnormal eye. Among them, 411 patients with hydroxychloroquine showed abnormal eye abnormality in 14 cases, including abnormal visual acuity: 7 cases of visual acuity decreased; visual field abnormalities: visual field defect in 2 cases; fundus photography abnormalities: macular pigment disorder in 8 cases; intraocular pressure abnormalities: Increased in 1 case; SD-OCT abnormalities: macular depression in 1 case; VEP abnormalities: eye amplitude decreased in 4 cases. The time of ocular lesions in patients treated with hydroxychloroquine was between 0.5 and 10 years (3.33 ± 2.43) and the cumulative dose of hydroxychloroquine was (482.04 ± 363.4) g. Did not take hydroxychloroquine in 60 cases suffering from eye abnormalities in 1 case, fundus photography abnormalities: macular pigment disorder in 1 case, several other

tests no abnormalities.

4. There were 59 patients with normal eyes and 1 patient with abnormal eye, the rate of ocular lesions was 1.67%. There were 88 patients with normal eye in group A2 and 2 patients with abnormal eye. The rate of ocular lesions after taking hydroxychloroquine was 2.22 % Of the normal eyes of the group of 230 patients with abnormal eye in 8 cases, taking hydroxychloroquine after the eye rate was 3.36%; A4 group of normal eye patients in 79 cases, 4 cases of abnormal eye patients taking hydroxychloroquine After the eye rate was 4.81%. There was no significant difference in the rate of ocular lesions between the four groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the rate of ocular lesions between the two groups ($P > 0.05$).

5. The longest time to take hydroxychloroquine in the study was 10 years. Oral hydroxychloroquine dose was 0.4g/day. The maximum cumulative amount of hydroxychloroquine was 1460g in 10 years and 411 patients taking hydroxychloroquine in connective tissue disease The cumulative dose of hydroxychloroquine was divided into B1 and B2 groups, B1 group $< 1000\text{g}$, $1000\text{g} \cong \text{B2 group} \cong 1460\text{g}$. There were 370 patients with normal eyes, 359 normal eyes and 11 eyes in the B1 group. There were 41 patients in the B2 group, 38 patients with normal eyes and 3 cases of abnormal eyes. the difference between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$).

6. Analysis of ocular lesions in patients taking hydroxychloroquine: 1 case of visual loss accompanied by macular pigment disorders and macular recess depression; 1 case of visual field defects associated with macular pigment disorder; 1 case of vision loss with macula 1 case of decreased visual acuity decreased, right eye amplitude decreased, macular pigment disorder.

Conclusion:

1. Hydrochloroquine has good eye safety.
2. With the prolongation of medication and the cumulative dose of hydroxychloroquine, the rate of disease is increasing, so it is important and necessary for patients with connective tissue disease to perform regular eye examinations during medication.
3. Hydrochloroquine caused by eye lesions to more than two or more as the main performance.
4. Need to further expand the sample size and extend the follow-up time to understand the safety of hydroxychloroquine long-term medication.

Key words hydroxychloroquine, hydroxychloroquinoline retinopathy, eye examination

英文缩略词

英文缩写	英文全名	中文译名
CTD	Connective tissue disease	结缔组织病
MCTD	Mixed connective tissue disease	混合型结缔组织病
UCTD	Undifferentiated connective tissue disease	未分化结缔组织病
SLE	Systemic lupus erythematosus	系统性红斑狼疮
RA	Rheumatoid Arthritis	类风湿关节炎
SS	Sjogren 's syndrome	干燥综合征
HCQ	Hydroxychloroquine	硫酸羟氯喹
SD-OCT	Spectral Domain Optical Coherence Tomography	谱域光学相干断层成像
VEP	Visual evoked potential	视诱发电位
mfERG	multifocal electroretinography	多焦视网膜电图
FAF	fundus autofluorescence	眼底自发荧光
MTX	methotrexate	甲氨蝶呤
SZ	sulphasazine	柳氮磺吡啶
CYS	cyclosporine	环孢霉素

前言

(Introduction)

羟基氯喹(Hydroxychloroquine, HCQ)最初被用于治疗疟疾,自 1951 年开始治疗系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)并取得成功^[1],之后又被用于其他的风湿病的治疗,2003 年中华医学会风湿病学分会发表的《系统性红斑狼疮治疗指南》以及 2007 年欧洲风湿病联盟(EULAR)专家共识将羟氯喹作为治疗 SLE 的主要药物。基于羟氯喹好的治疗效果,之后多种风湿性疾病的治疗都将其作为基础用药,并且需要患者长期应用。因羟氯喹的长期使用以及使用病例数的增加,用药过程中出现了一些药物不良反应。其中尤以眼毒性中的视网膜病变是最主要和最严重的副反应,可导致严重的视力下降甚至失明,是不可逆性的损害。

羟氯喹导致的眼部损伤分为可逆与不可逆两类。前者包括:角膜沉积、凹反射消失、眼调节反射障碍。角膜沉积是最常见的药物不良反应,主要原因为羟基氯喹在角膜上皮的沉积。角膜沉积通常在用药数周后才开始出现,可表现为虹视,即对周围感光为彩色,夜晚比较严重,一般不会影响患者的视力。但角膜沉积不作为使用羟氯喹的禁忌症。凹反射障碍也称为早期可逆性黄斑病或前黄斑病。在临床中比较少见有调节功能的异常,可表现为复视,一般不需要进行特殊的处理,暂时降低药物剂量即可^[2]。不可逆性的改变即眼部视网膜病变,可伴有视野缺损,其中牛眼样视野缺损是特征性的改变。Bernstein^[3-4]把羟氯喹性视网膜病变分为前期黄斑病变和真性视网膜病变:早期改变是前期黄斑病变,可以有黄斑轻度色素改变,一般患者没有视力下降和视野缺损;病变继续发展,视网膜上可以出现点状、斑状或团状的色素沉积,最终会有典型“牛眼”外观样改变,中央或中央旁盲点,同时伴有视敏度下降以及视野缺损。少数患者也会有视野狭窄,之后视野从周围向中央变窄并完全消失。

EasterBrook^[5]定义羟氯喹性视网膜病变以功能改变为主,由于其病变晚期属于不可逆性,提出眼科检查的必要性,后在临床中广泛应用。评估视功能的传统手段主要为视力、视野和眼底检查,检查中发现有眼底视网膜病变需要立即停药。目前对于视网膜病变的晚期不可逆性还没有有效的治疗方法,所以需要有早期发现视网膜病变的更敏感的检测手段,能够及时停药,同时减少药物导致的视网膜损害的发生,以期能够恢复视网膜的功能。2011 年由美国眼科学会(AAO)发表的 HCQ 视网膜病变筛查的修订指南,重点强调了更敏感的诊断成像技术,AAO 建议所有的患者在开始使用羟氯喹之前都需要接受基线期的眼部评估,包括眼底检查,10-2 白色模式视野测试,同时至少有以下一个客观测试:谱域光学相干断层扫描(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT),眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)或多焦视网膜电图(multifocal electroretinography, mfERG),3 种方法敏感性均高于视野检查,且至少应该有 1 种作为常规的眼部检测方法^[8]。3 种客观检测中,唯一的视网膜功能性检测是 mfERG,但并不

是所有的医院都有这种设备，并且检测时间很长。同时，虽被认为是“客观测试”，但仍然存在一些主观性的解释数据，目前尚未全面开展。而 SD-OCT、FAF 监测的敏感性 与 mfERG 是相近的^[9]。

对美国德克萨斯州眼科医生的一项调查中发现约有 77% 的医生更推荐每 6 个月患者需要进行 1 次眼科检查^[11]。在我国也大多采用 6 个月的一次眼部检查。但患者的依从性低，主要是由于眼科的检查费用高。部分患者因没有定期进行眼部检查，最终导致了眼部不可逆的视网膜病变。2002 年 AAO 根据羟氯喹视网膜病变的发生率低、危险因素、患者费用等制定了指南^[12]，后被越来越多的医生接受。指南指出眼科检查虽然不能阻止视网膜病变和视力丧失的发生，但是可以早期发现视网膜病变，及时采取措施，不至于造成更严重的损害。AAO 表示眼部检查的监测频率是根据患者的“低风险”或者是“高风险”，定义了高风险患者为以下任何一项标准：HCQ 治疗>5 年，HCQ 剂量>6.5mg/kg/日，明显的肝脏或肾脏疾病，本身存在有其他疾病导致视网膜黄斑病变，年龄>60 岁，肥胖或 HCQ 累积剂量超过 1000g。而 EULAR2009 年制定的 SLE 监测指南中规定：低危人群 5 年内可以不进行眼部检查，5 年之后每年需进行 1 次眼部检查；高危人群服药后每年都需要进行 1 次全面的眼部检查。

1960 年 Yam, Kwok^[13] 发表的对羟氯喹性视网膜病变的 meta 分析和 2005 年对视网膜病变的总结，提出视网膜病变的发生是罕见的。国外有关报道，结缔组织病患者服用羟氯喹后视网膜病变的发生率为 0-6.5%^[6]。Mavrikakis^[7]等进行一项回顾性的研究提示，526 例结缔组织病患者中可逆性的羟氯喹视网膜病变的发生率为 0.38%，服用羟氯喹超过 6 年的 400 例患者视网膜病变有 0.5% 的发生率。国内 2007 年有安媛，栗占国^[10]等随访观察门诊及住院服用羟氯喹的自身免疫病患者的眼部症状以及视力、眼底、眼压、视野、mERG、ERG 和 EOG 等眼部检查，每 6 个月重复检查一次，结果有患者出现视网膜中心凹周围色素加深，但是只出现 1 例，而其他患者的眼部检查都正常。以上国内外相关研究显示羟氯喹性视网膜病变少见。然而，Melles 和 Marmor 最近发表的一篇文章更好的反映了 HCQ 毒性^[14]，他们研究了近 2500 名患者，研究显示患者使用 HCQ 超过 5 年的眼部病变的总发病率接近 7.5%，这比以往研究的羟氯喹视网膜毒性发生率要高，需引起我们的重视。

羟氯喹作为风湿性疾病的基础用药，需长期应用，伴随用药时间延长，累积剂量增加，晚期导致的羟氯喹性视网膜不可逆性改变，同时近年来病变率可能有所提高等，故羟氯喹的眼毒性成为关注的重点。且新疆地区风湿病患者众多，目前新疆地区尚没有对羟氯喹眼部影响的有关报道，因此本研究拟采用视力、视野、眼底、眼压、SD-OCT、VEP 等眼科检查对正在服用羟氯喹的结缔组织病患者进行眼部检查，对羟氯喹的眼部安全性进行进一步评估。

材料与方法

(Materials & Methods)

1. 研究对象

1.1 样本来源

收集 471 例 2016 年 1 月到 2016 年 12 月我科住院及门诊明确诊断结缔组织病且基线期视力、视野、眼底、眼压、SD-OCT、VEP 等检查均正常的患者，包括 17 例 UCTD，20 例 MCTD，201 例 SLE，89 例 SS，110 例 RA，34 例其他结缔组织病患者。

纳入标准

结缔组织病患者分别符合：美国风湿病学会 1997 年推荐的 SLE 分类标准；1987 年美国风湿病学会的 RA 分类标准；2002 年干燥综合征国际分类标准；MCTD 分类标准。以及未分化结缔组织病定义。基线期视力、视野、眼底、眼压、SD-OCT、VEP 等检查均正常的患者。

排除标准

排除基线期检查出现视力、视野、眼底、眼压、SD-OCT、VEP 任何一项出现异常的患者。排除脑血管病变以及视网膜血管病变导致的视觉障碍，排除糖尿病、高血压患者以及与年龄相关的白内障、青光眼以及老年性黄斑病患者。除外结缔组织病导致的干眼症。

1.2 主要仪器设备与来源

设备名称	生产厂家
标准视力对数表	杭州东方医用仪器厂
电脑视野仪	北京医学科技开发公司
眼底照相机	蔡司光学仪器（上海）国际贸易有限公司
眼压计	博士伦（上海）贸易有限公司
谱域光学相干断层成像	河北润连机械设备有限公司
视诱发电位仪	重庆国特医疗设备有限公司

2 研究方法

2.1 临床资料收集

收集 2016 年 1 月至 2016 年 12 月我科明确诊断为结缔组织病同时符合基线期视力、视野、眼底、眼压、光学相干断层成像(SD-OCT)、视诱发电位(VEP)等眼部检查正常的

471 例门诊及住院患者，6 个月后再次重复以上检查。

- (1) 收集病人的一般信息：姓名、性别、年龄、病程。
- (2) 记录 6 个月后的视力、视野、眼底、眼压、SD-OCT、VEP 检查结果。
- (3) 记录每例患者羟氯喹的日口服剂量、服药时间、累积剂量。
- (4) 整理数据，统计学分析羟氯喹的眼部安全性。

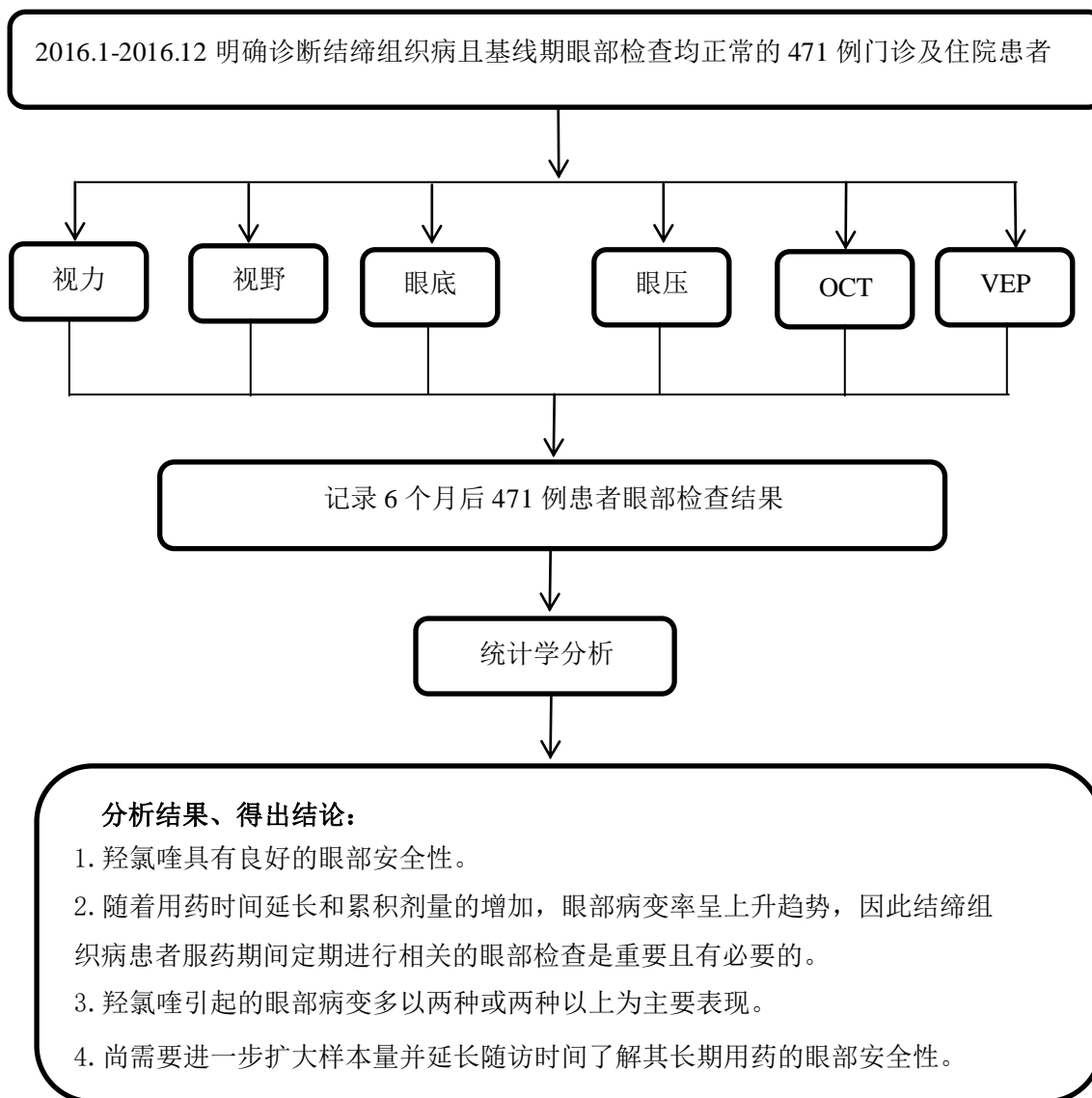
2.2 眼部病变的判定方法

根据国内外文献总结，羟氯喹的主要眼部病变表现：视力下降，虹视和复视；双侧盲点或视网膜色素上皮微小色素脱失；黄斑轻度色素改变，黄斑区色素紊乱，视网膜上呈点状、斑状或团状的色素沉积，出现典型的“牛眼”外观样改变；视野暗区、视野缺损，中央或中央旁盲点伴视敏度下降；视野狭窄，直至视野从周围向中央变窄并完全消失；黄斑中心凹厚度变薄；视诱发电位检查有单眼或双眼振幅降低。

2.3 统计分析

研究采用 SPSS 19.0 软件进行数据统计分析，计量资料采用均数±标准差表示，计数资料采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.4 技术路线



结果

(Results)

1.患者一般资料

471例患者包括17例未分化结缔组织病(UCTD),20例混合性结缔组织病(MCTD),201例系统性红斑狼疮(SLE),89例干燥综合征(SS),110例类风湿关节炎(RA),34例其他结缔组织病。男39例,女432例,年龄(43.89 ± 14.47)岁,病程(5.69 ± 4.32)年。

471例患者分为四组,未服用羟氯喹者为A1组,共60例,其中男4例,女56例,年龄(46.97 ± 13.72)岁,病程(5.79 ± 2.39)年;服用羟氯喹时间0~0.5年(包括0.5年)为A2组,共90例,其中男7例,女83例,年龄(44.63 ± 14.31)岁,病程(4.63 ± 5.31)年;服用羟氯喹的时间为0.5~5年(包括5年)为A3组,共238例,其中男20例,女218例,年龄(42.48 ± 14.99)岁,病程(4.16 ± 1.76)年;服用羟氯喹的时间5~10年(包括10年)为A4组,共83例,其中男4例,女79例,年龄(44.88 ± 13.38)岁,病程(11.13 ± 5.02)年。如表1所示,统计分析四组患者的性别、年龄,差异无统计学意义($P > 0.05$),四组患者的性别、年龄分布无显著差异。

表1 471例患者一般资料

项目	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)
A1组	4/56	46.97 ± 13.72	5.79 ± 2.39
A2组	7/83	44.63 ± 14.31	4.63 ± 5.31
A3组	20/218	42.48 ± 14.99	4.16 ± 1.76
A4组	4/79	44.88 ± 13.38	11.13 ± 5.02
χ^2 值	0.442	-	-
P值	0.931	-	-
F值	-	1.878	-
P值	-	0.132	-

注：A1 组、A2 组、A3 组、A4 组之间性别无差异(χ^2 值=0.442, P 值=0.931), $P>0.05$

A1 组、A2 组、A3 组、A4 组之间年龄无差异(F 值=1.878, P 值=0.132), $P>0.05$

2.眼部检查结果

6 个月后再次重复以上检查, 471 例患者中有 15 例患者出现眼部异常。其中服用羟氯喹的 411 例患者出现眼部异常 14 例, 有视力异常: 视力降低 7 例; 视野检查异常: 视野缺损 2 例; 眼底照相异常: 黄斑区色素紊乱 8 例; 眼压异常: 眼压增高 1 例; SD-OCT 异常: 黄斑中心凹变薄 1 例; VEP 异常: 眼睛振幅降低 4 例。且 14 例患者服用羟氯喹后出现眼部病变的时间 0.5~10 年不等, 平均用药时间为(3.33 ± 2.43)年, 羟氯喹的累积剂量为(482.04 ± 363.4)g。未服用羟氯喹的 60 例患者出现眼部异常 1 例, 为眼底照相异常: 黄斑区色素紊乱 1 例, 其他 5 项检查均未见异常。411 例服用羟氯喹患者中 14 例眼部异常患者一般资料见表 2。

表 2 411 例服用羟氯喹患者中 14 例眼部异常患者一般资料

编号	住院号	年龄 (岁)	诊断	用药时间 (年)	总剂量 (g)
1	215043804(门诊)	40	SLE	0.5	73
2	216095163	42	SS	0.5	73
3	216111736	22	MCTD	0.58	84.68
4	216075357	34	SLE	0.75	109.5
5	216073543	28	SLE	1	146
6	216024634	45	SS	1	146
7	216079543	36	SLE	1	146
8	215056374(门诊)	63	SLE	2	292
9	216070675	41	SS	2	292
10	216070985	35	SLE	3	438
11	215002395(门诊)	39	SS	6	876
12	216076096	54	SLE	8	1168
13	216065945	70	RA	8	1168
14	216057285	47	RA	10	1460

3.眼部安全性分析

如表 3 所示, A1 组眼部正常患者 59 例, 眼部异常患者 1 例, 眼部病变率 1.67%; A2 组眼部正常患者 88 例, 眼部异常患者 2 例, 服用羟氯喹后的眼部病变率为 2.22%; A3 组眼部正常患者 230 例, 眼部异常患者 8 例, 服用羟氯喹后的眼部病变率为 3.36%; A4 组眼部正常患者 79 例, 眼部异常患者 4 例, 服用羟氯喹后的眼部病变率为 4.81%。通过 χ^2 检验进行四组整体比较, 结果显示: χ^2 值=1.462, P 值=0.691, 四组整体眼部病变率差别无统计学意义($P>0.05$)。同时两两组间比较, 结果显示: A1/A2: χ^2 值= 0.057, P 值= 0.812; A1/A3: χ^2 值= 0.470, P 值= 0.493; A1/A4: χ^2 值= 1.026, P 值= 0.311; A2/A3: χ^2 值= 0.287, P 值= 0.592; A2/A4: χ^2 值= 0.870, P 值= 0.351; A3/A4: χ^2 值= 0.363, P 值 =0.547, 不同组间眼部病变率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 服用羟氯喹不同时间的组间眼部病变比较

组别	病例数	眼部病变人数	眼部病变率 (%)	四组整体 χ^2 值	四组整体 P 值	组间 χ^2 值	组间 P 值
A1/A2	60/90	1/2	1.67/2.22			0.057	0.812
A1/A3	60/238	1/8	1.67/3.36			0.470	0.493
A1/A4	60/83	1/4	1.67/4.81	1.462	0.691	1.026	0.311
A2/A3	90/238	2/8	2.22/3.36			0.287	0.592
A2/A4	90/83	2/4	2.22/4.81			0.870	0.351
A3/A4	238/83	8/4	3.36/4.81			0.363	0.547

注: $P>0.05$, 差异无统计学意义。

如表 4 所示, 本研究纳入病例中服用羟氯喹的最长时间为 10 年, 口服羟氯喹剂量 0.4g/日, 10 年轻氯喹的最大累积量为 1460g, 411 例服用羟氯喹的结缔组织病患者按照服用羟氯喹的累积剂量分为 B1、B2 两组, B1 组 $<1000g$, $1000g \leq B2$ 组 $\leq 1460g$ 。B1 组共 370 例患者, 眼部正常 359 例, 眼部异常 11 例; B2 组共 41 例患者, 眼部正常 38 例, 眼部异常 3 例, 通过 χ^2 检验进行两组之间比较, 结果显示: χ^2 值=2.117, P 值=0.146, 两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 服用羟氯喹不同剂量分组之间的眼部病变差异

	B1	B2
眼部检查正常（例）	359	38
眼部检查异常（例）	11	3
眼部病变率	2.9%	7.3%
χ^2 值		2.117
<i>P</i> 值		0.146

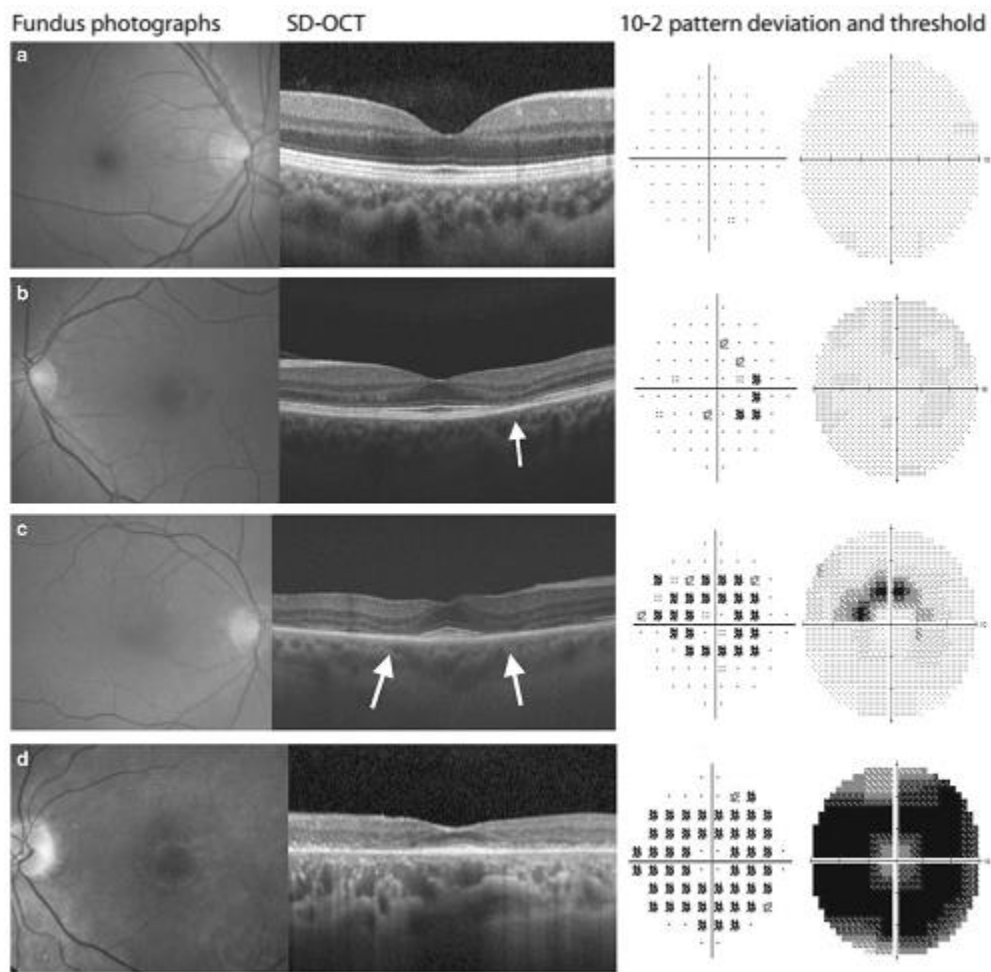
注： $P>0.05$ ，差异无统计学意义。

4.服用羟氯喹后的眼部病变结果分析

- 1 例视野缺损伴黄斑区色素紊乱；
- 1 例视力下降伴黄斑区色素紊乱；
- 1 例视力下降同时伴有视野缺损、左眼振幅降低；
- 1 例视力下降伴黄斑区色素紊乱、黄斑中心凹变薄；
- 1 例视力下降同时伴有右眼振幅降低、黄斑区色素紊乱。

5.使用不同的方法筛选羟氯喹视网膜病变的进展阶段

眼底照相，光谱域光学相干断层扫描（SD-OCT），10-2 白色目标视野（模式偏差图和阈值图）。如下图 1 所示，对同一患者同期进行眼部检查，SD-OCT 能够更早的监测眼部病变以及损害程度。



注：图 1 a 正常眼底，b 轻度毒性，外视网膜(白色箭头)的特殊旁中心凹变薄和环形暗点的斑块，c 中度毒性，具有标记的外视网膜变薄在中央凹两侧(白色箭头)和独特的环形暗点(但在眼底中仍然没有可见的色素变化)，d 严重毒性，有牛眼黄斑病变的眼底图像，在 SD-OCT 显示破坏视网膜色素上皮以及严重视野缺陷。

讨论

(Discussion)

氯喹 (chloroquine,CQ) 和羟基氯喹 (hydroxychloroquine,HCQ) 由两个芳香环构成, 同属于 4-氨基喹诺酮类药物, 最初两种药物治疗疟疾, 因此称为抗疟药。由于其具有免疫调节机制, 后开始用于与免疫相关的疾病, 如治疗系统性红斑狼疮, 国外学者研究 11 项对羟氯喹与 SLE 疾病活动度关系的评价研究中得出羟氯喹是可以降低系统性红斑狼疮患者的疾病活动度的^[15], 另一依赖于 LUMINA 数据库的回顾性分析服用羟氯喹的狼疮患者相关研究指出^[16], 其可以明显降低患者的疾病活动度。随着国内外指南推荐以及在风湿病治疗中的肯定效果, 羟氯喹被得以广泛的应用, 然而这两种药物在治疗过程中逐渐出现药物副作用, 最为严重的副作用为眼部视网膜病变, 羟氯喹的视网膜损害发生率比氯喹低, 主要与氯喹能够通过血-视网膜屏障, 而羟氯喹不能够通过, 故目前治疗风湿病主要使用羟氯喹。

1 羟氯喹

1.1 羟氯喹的药理作用

羟氯喹发挥药理作用与含有的 4-氮化合物有关。有研究表明, 羟氯喹与氯喹在很多方面发挥不同的作用^[17], 而羟氯喹主要的药理作用是: (1)抑制滑膜的增生 HCQ 能够抑制成纤维细胞的生长和结缔组织的沉积, 从而对滑膜增生产生抑制作用, 这主要是通过其对炎症的一些基本的过程影响导致的。(2)退热作用 HCQ 能够使炎症导致的发热得以抑制。(3)抗血栓作用 HCQ 的解聚作用使二磷酸腺苷诱导聚集的作用抑制, 导致血浆粘滞度的增加减少或者阻断。这主要是因为 HCQ 在体外有抑制血小板聚集的作用有关, 临床的观察也表明 HCQ 能通过减少所形成血栓的大小而减少致命性的肺栓塞, 似乎 HCQ 也能减少有心磷脂抗体这类患者形成血栓的危险^[18]。(4) HCQ 可能通过影响和调节正常及异常组织的紫外线的吸收对系统性红斑狼疮患者的皮损有所改善。(5)同时 HCQ 还可以降低动脉粥样硬化、冠心病的发生, 主要是降低低密度脂蛋白和血清胆固醇的总水平^[18]。因自身免疫病的患者可能会长期使用激素控制病情的发展, 故相关学者研究发现激素联合羟氯喹使用的同时, 可以减少激素的用量或停用激素^[19]。

1.3 羟氯喹在自身免疫病中的应用

1.3.1 单药应用

判断羟氯喹的疗效主要有两个方面: ①是否能够改善患者的临床症状; ②是否影响关节的影像学表现, 尤其对于侵蚀性的关节病变。有羟基氯喹在早期类风湿关节炎患者中的应用研究小组为了证实羟氯喹的治疗效果, 采用了 400mg/d 的羟氯喹口服剂量, 评

价羟氯喹的治疗效果则采用了严格的 Pauling 标准,观察发现 HCQ 确实有着可以改变自身免疫病患者相关关节的影像学改变趋势^[20]。Fox 等还观察了干燥综合征患者使用羟氯喹的效果,持续治疗 3 年后 50 例患者症状明显改善,血沉、C 反应蛋白等实验室指标较治疗前的水平显著下降,但是治疗过程中并未发现有羟氯喹严重的毒性反应^[21]。Felson 等同时用回归法分析了 66 个有关慢作用抗风湿药物的疗效对比的实验,总结出 HCQ 与甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)的治疗效果相当^[22]。有研究发现,羟氯喹和柳氮磺吡啶(sulphasazine,SZ)的治疗效果也相当,但 SZ 起效比 HCQ 快^[23]。Bunch 等观察得出青霉胺比 HCQ 的起效快,但两种药物长期使用,即使用 24 个月后的治疗效果是相当的^[24]。Landewe 等比较了小剂量的环孢霉素(cyclosporine,CYS)与 HCQ 对早期 RA 的治疗效果,结果显示两者并没有显著的差别^[25]。

1.3.2 联合用药

抗疟药在作用机制方面与其他药物是不同的,它的安全性相对较高,故常与其他药物联合治疗疾病,O' Dell 等研究显示 HCQ、SZ 和 MTX 三种药物合用治疗系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等风湿性疾病,治疗效果比单独应用任何一种药物的作用都要强^[26]。但长期的随访发现三种药物联合应用的长期持久作用并不显著^[27]。O' Dell 进一步研究 HLA-DRB1 基因对联合治疗效果是否有影响,研究发现如果 DRB1(-)的患者单独服用 MTX,有 83%的治疗效果,如果应用三联治疗,即 MTX、SZ 和 HCQ,最后的治疗效果也只有 88%,如果 DRB1(+)患者单独服用 MTX 是远远低于 DRB1(-)患者的治疗效果的,但是 DRB1(+)患者若采用三联联合疗法后,却有 94%的治疗效果^[28]。这对医生在临床治疗结缔组织病过程有了指导性的作用,使治疗更具有针对性,同时提高了治疗的效果。

1.4 羟氯喹的不良反应

服用羟氯喹治疗后除了可出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状,还会出现皮肤瘙痒,多汗以及头痛等不适症状。但皮肤、肝脏、血液系统、眼部以及神经肌肉、心肌以及对妊娠的影响是羟氯喹引起的主要的不良反应。下面将重点阐述羟氯喹与风湿免疫疾病密切相关的皮肤、血液、妊娠方面的影响。(1)对患者皮肤粘膜的相关影响:主要有色素沉着于皮肤粘膜。因羟氯喹易于在黑色素多的组织中沉积,因此基底黑色素细胞可以更好的吸收羟氯喹,如果病人进行病变处的皮肤活组织检查可发现在真皮层会出现黑色素和含铁血黄素的沉积^[29]。Ademowo 等人比较羟氯喹药代学及代谢产物对正常人以及使用羟氯喹后出现皮肤瘙痒的患者进行比较,易引起皮肤瘙痒的患者其羟氯喹的代谢率比正常人低^[30]。有关研究发现,在人体皮肤粘膜表皮的不同层次间有羟氯喹的表皮-真皮分离现象。根据这个结果可以得出羟氯喹对皮肤屏障的损害是通过抑制谷氨酰胺转移酶的活性的抑制。这个作用可以使高危人群更容易发病,因而对羟氯喹的使用产生了顾虑^[31]。正因为这些多方面的原因影响,银屑病患者和易感的患者被建议最好不要应用这类药物治疗。但近年也有很多文章中提到,羟氯喹成功治疗了很多患有关节型银屑病的患者,这在治疗上存在着一定的矛盾。Jajciz 等对患有关节型银屑病的 30 例患者给予

口服羟氯喹治疗。连续治疗 12 个月后，这些患者的临床症状，比如患者自诉以及医生观察到的患者关节肿胀、压痛以及双手晨僵的时间较治疗前有所下降，并且实验室指标有所改善。因此我们认为羟氯喹对关节型银屑病的治疗是有效的。(2)血液系统不良反应主要体现在：出现再生障碍性贫血以及其他血液系统相关疾病的患者可能与羟氯喹的长期使用有关系。有报道患者若本身有 G-6-PD 缺乏，则在服用羟氯喹后会更容易患有血液系统有关的疾病^[29]。(3)在妊娠方面：国内和国外的大量的文献指出在妊娠的过程中使用羟氯喹是十分安全的，一般不会导致流产甚至畸形等严重的不良后果。Park^[32]等对妊娠期口服羟氯喹的系统性红斑狼疮患者的探索中发现，有 8 名患者在 9 次妊娠期间持续服用羟氯喹控制疾病，结果 9 个均为活产(4 个足月生产，5 个早产)，新生儿均无先天畸形，追踪观察 33 个月也未发现畸形。现在国内外普遍认定了患者在妊娠期间是可以长期使用羟氯喹的，其安全性是可以肯定的^[34]，这不仅大大的保证了患者成功妊娠，还能有效控制病情。

2 羟氯喹性视网膜病变

2.1 羟氯喹性视网膜病变可能机制

晚期视网膜病变表现为视野从周围向中间变窄直至视野完全丧失，有典型的“牛眼”外观，大多数患者表现为视力下降、视力模糊以及视野缺损等改变，少数可没有症状。视网膜损伤的程度越重，视野缺损的程度也更加严重。羟氯喹对黑色素的亲和性导致其在视网膜、虹膜睫状体等含有黑色素较多的组织中沉积，引起视网膜病变。相关机制可能是：(1)在视网膜色素上皮聚集后羟氯喹可以与黑色素细胞大量的结合，在视网膜色素上皮层中更好的沉积，同时又由于视网膜色素上皮本身的吞噬功能的缺乏和感光受体外层的脱离现象，使这种色素沉积现象加剧且长期的持续；细胞内髓样体的聚集对黑色素的解体产生影响，以上三方面提示视网膜色素上皮层细胞的黑色素细胞的存在、黑色素的解体以及髓样体的存在促进其沉积，故累积在视网膜色素上皮层的血药浓度继续发挥其毒性作用，同时由于羟氯喹的半衰期长，因此会有停药后会有视网膜病变持续存在的说法，这是有理论依据的。

2.2 临床特点

视网膜病变以视力的下降(阅读障碍)、色觉障碍以及视野旁中心暗点以及晚期黄斑牛眼样外观、旁中心视野环状缺损、视网膜血管变细、视网膜的色素改变等为主要表现，病变进一步发展还会有视神经的萎缩。Bernstein^[34,35]指出视网膜的前期黄斑病变一般无临床症状，可能会有黄斑轻度色素改变，患者无视力下降或视野缺损；羟氯喹视网膜病变发生率低，既往文献报道为 0.08-0.5%，用药 10-15 年患病率为 2%^[35]。Browing^[36]于 2013 年根据美国眼科学会(American Academy of Ophthalmology,AAO)修订后的筛查指南进行的研究，其患病率为 1.1%。目前随着国外研究学者对其研究的增多，认为羟氯喹视网膜病变的发生率较之前有所升高，但是目前仍存在争议。

2.3 风险因素

羟氯喹性视网膜病变的危险因素分为剂量相关因素和患者相关因素：剂量相关因素中，羟氯喹的每日最大剂量(>400mg/d 或 6.5mg/kg)、累积剂量(>1000g、疗程>5年)是最重要的决定性因素，如果患者持续用药时间>5-7年或者是羟氯喹的累积剂量超过了1000g，羟氯喹所致的毒性风险会接近1%，其毒性作用是可以随着用药时间的延长而增加的。AAO认为，因为羟氯喹不会在脂肪组织中沉积，所以既往文献比较强调的指出了需要根据患者的体质量来计算不同个体使用羟氯喹的具体剂量，强调了个体化因素，但是在临床上多数患者常规用药为400mg/d，在临床中比较瘦小的患者，医生会根据其本身原因相应的减少使用羟氯喹的剂量，是为了避免药物超量^[37]导致的不良毒性反应。而体形肥胖的患者则需要按照实际体重计算使用羟氯喹的剂量，此时却会因为羟氯喹的血药浓度升高，导致了羟氯喹的毒性风险因素增加，因此最可靠的还是应该按照推荐的理想体重计算药物使用量，这个公式为：男性 $50\text{kg}+2.3\text{kg}\times(\text{身高}-152.4)\text{cm}/2.54\text{cm}$ ，女性 $45.5\text{kg}+2.3\text{kg}\times(\text{身高}-152.4)\text{cm}/2.54\text{cm}$ ；另外，机体内的羟氯喹60%是需要通过肝肾排出体外的，所以如果肝肾功能不好的患者是不建议使用羟氯喹的；同时年龄>60岁患者因视网膜色素上皮功能失调会引起对药物的清除率下降，从而导致药物的积聚量增多。因此，服用羟氯喹的累积剂量、持续用药的时间、患者本身的胖瘦与否、肝肾功能不全和老年人均是羟氯喹性视网膜病变的毒性危险因素。这也更好的提醒了临床医生在给患者使用药物的同时，一定要综合考虑以上风险因素，减少患者在治病过程中所导致的不良反应，从而使药物更好的发挥其药理作用。

2.4 眼科检查

晚期比较典型的视网膜病变很容易被发现，但并没有早期诊断视网膜病变的“金标准”。故EasterBrook^[38]提出相关眼科检查的重要性，被用于羟氯喹导致的视网膜病变的筛查，在一定程度上提高了病变的检出率。吴乐正^[39]等认为在尚未从眼底检查中发现HCQ视网膜病变时，患者的ERG中的a波和b波就出现了异常。国外有学者研究提出^[40]用HCQ治疗后一部分病人有不同程度的ERG改变，因此作为羟氯喹对视网膜毒性反应的检测手段并达到预防病变的目的，ERG能比较早发现因HCQ导致的视网膜功能损害^[41]。

AAO认为多焦视网膜电图(multifocal electroretinography, mfEGR)、谱域光学相干断层扫描(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT)和眼底自发荧光(fundus autofluorescence, FAF)，是敏感性高于视野的检测方法的；除了视野计检测是一定需要的之外，其余3项中的1种检查应作为常规检测眼部病变的方法^[8]。在检查的同时，临床医生也要注意根据患者的临床症状以及服用的情况警惕性的检测视网膜病变发生的可能。

AAO建议自身免疫病患者在使用羟氯喹之前是需要排除眼部的黄斑病变，并作为将来病人随访的基线期；AAO着重地提出了推荐服用羟氯喹之后应该随访的时间是用药5

年之后，并且每年需要检查一次，若患者出现眼部不适需要将随访的时间缩短到1年之内的；40-64岁应每2-4年随访1次；当患者出现新的视觉症状、新的视网膜病变、体质量下降或者是肝肾损害时，需要及时的到医院就诊。在EULAR 2009年制定的SLE监测指南中规定：低危人群5年内是不需要眼科监测的，5年后每年需要监测1次；高危人群则应该1年1次的眼科检查。之后2011年ACR/美国眼科学会有关HCQ监测指南：(1)前5年可以最短6个月随访1次；(2)5年以后建议每年随访1次。

2.5 结果分析

羟氯喹自1951年首次报道用于治疗SLE，国外学者先后发现羟氯喹可降低SLE的疾病活动度^[42]，Ruiz-Irastorza等^[42]发现羟氯喹可延长SLE患者的生存年限，一项队列研究得出羟氯喹可降低SLE的病死率达38%^[43]，羟氯喹可降低妊娠患者的疾病活动度，且对新生儿无不良影响，同时我国进行的一项回顾性研究结果同样显示，羟氯喹对妊娠期SLE妇女及儿童均具有良好的安全性^[44]。之后羟氯喹作为治疗风湿性疾病的基础用药，广泛用于治疗SLE、RA等风湿性疾病。而随着用药时间的延长，累积剂量的增加，晚期可以导致患者视力丧失等严重影响，羟氯喹的眼毒性成为了关注的重点，且据统计目前美国有超过150000患者长期使用羟氯喹治疗^[45]，是美国风湿科用药最广的药物之一。而我国风湿病患者的患病率的增加以及羟氯喹的使用的增加，对羟氯喹导致的眼部损害，也应该引起重视，但是目前国内对服用患者的结缔组织病患者进行全面眼科检查的相关报道比较少，新疆地区尚未见有对结缔组织病患者应用羟氯喹的眼部安全性的相关报道，故本研究纳入471例正在服用羟氯喹的结缔组织病患者，对471例患者分别进行6项眼部检查，结果15例患者出现眼部异常，其中14例患者为服用羟氯喹后出现的羟氯喹性视网膜表现，因羟氯喹累积剂量以及服药时间是羟氯喹性视网膜病变的毒性危险因素，羟氯喹的每日最大剂量(>400mg/d或6.5mg/kg)、累积剂量(>1000g、疗程>5年)是最重要的决定性因素，患者持续用药时间>5-7年或者是羟氯喹的累积剂量超过了1000g，羟氯喹所致的毒性风险会接近1%，其毒性作用是可以随着用药时间的延长而增加的。经过对471例患者分四组进行比较，四组之间以及两两之间患者眼部病变率差异无统计学意义，表示未服用羟氯喹和服用羟氯喹的三组患者的眼部病变率差异无统计学意义，服用羟氯喹三组之间按照服药时间不同分组，得出不同服药时间导致的眼部病变差异无统计学意义，即服用羟氯喹后具有良好的眼部安全性，但是每组患者的眼部病变率是呈升高趋势的，表示随着服药时间的延长，患者的眼部病变率是呈上升趋势的，同时表明了服用羟氯喹期间是有必要对患者进行眼部检查的。另外剂量也是羟氯喹性视网膜病变的毒性因素，本研究通过按照服用羟氯喹剂量分为B1、B2两组，结果得出累积剂量的增加，患者的眼部病变率是升高的，但是两组患者眼部病变率差异无统计学意义。本研究得出患者的眼部病变率是低的，且国外Yam, Kwok^[13]于1960年和2005年对视网膜病变的相关研究中指出羟氯喹性视网膜病变的发生是罕见的，以及对服用羟氯喹的结缔组织病患者进行眼部检查，羟氯喹相关视网膜病变发生率在0-6.5%^[6]，Mavrikakis^[7]等研究的可逆性羟氯喹视网膜病变的发生率是0.38%，400例服用羟氯喹超过6年的患者的视网膜病变

发生率是0.5%，这些报道是与本研究的结果相一致的，都证实了羟氯喹具有良好的眼部安全性。同时国内2007年有安媛，栗占国^[10]等在羟氯喹眼安全性的初步研究中，得出的羟氯喹的良好眼部安全性也与本研究结果相一致的，但是本研究结果提示41例累积剂量超过1000g的结缔组织病患者的眼部病变率是7.3%，然而既往报道的如果患者持续用药时间>5-7年或者是羟氯喹的累积剂量超过了1000g，羟氯喹所致的毒性风险会接近1%，相对于既往的报道，本研究累积剂量超过1000g的患者的羟氯喹眼部病变率是高的，目前并未看到其他的有关统计患者累积剂量的视网膜毒性病变率。国外Melles和Marmor发表的有关HCQ毒性的文章^[14]已经使用HCQ超过5年的患者羟氯喹性视网膜毒性的总发病率接近7.5%，这篇文章相对于本研究服用羟氯喹超过5年的患者的病变率是高的，但是这篇文章也并未研究患者的累积剂量的眼部病变率。且本研究累积剂量超过1000g的患者的样本量少，可能会影响研究结果。本研究结果显示，14例患者多以两种或两种以上眼部病变为主要表现，提示了全面眼科检查的必要性。目前羟氯喹对眼部病变的影响，仍需要进一步大样本、多中心的研究，早期发现视网膜病变，早期预防，避免不必要的损害，旨在更好的指导临床医生对羟氯喹的合理、规范使用。

结论

(Conclusion)

- 1.羟氯喹具有良好的眼部安全性。
- 2.随着用药时间延长和累积剂量的增加，眼部病变率呈上升趋势，因此结缔组织病患者服药期间定期进行相关的眼部检查是重要且有必要的。
- 3.羟氯喹引起的眼部病变多以两种或两种以上为主要表现。
- 4.尚需进一步扩大样本量并延长随访时间了解羟氯喹长期用药的眼部安全性。

本研究存在的不足之处

- 1.本研究存在的不足之处为患者在使用羟氯喹过程中合并使用激素以及其他免疫抑制剂，故不能够完全排除羟氯喹以外的药物所致眼部不良反应。同时患者使用羟氯喹分为国产和进口，大部分患者在使用过程中，均先后服用过两种品牌，故可能会对研究结果有一定的影响。
- 2.对于本研究出现眼部病变的患者尚未进行进一步的随访验证，与国外多中心大量病例的临床研究结果有一定的差异，故需要继续进一步长期随访，同时扩大样本量，以评估羟氯喹的眼部安全性。

参考文献

(References)

- [1] Tutor-Ureta P, Yebra-Bango M. Antimalarials in systemic disease. *Rev Clin Esp*, 2005, 205, 230-232.
- [2] Arden GB, Kolb H. Antimalarial therapy and early retinal changes in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Br Med*, 1966, 1(5482): 270-273.
- [3] Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy[J]. *Am J Med*, 1983, 75(1A): 25-34.
- [4] Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine[J]. *Ann Ophthalmol*, 1991, 23(8): 292-296.
- [5] Esterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine[J]. *Rheumatol*. 1999, 26(9): 1866-1868.
- [6] Elder M, Rahmml AM, MeLay J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124: 1729-1733.
- [7] Mavrikakis I, Sfikakm PP, Mavrikakis E, et al. incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*, 2003, 110: 1321-1326.
- [8] Nebbioso M, Livani ML, Steigerwalt RD, et al. Retina in rheumatic diseases: standard fullfield and multifocal electroretinography in hydroxychloroquine retinal dysfunction[J]. *Clin Exp Optom*, 2011, 94(3): 276-283.
- [9] 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 *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(11):1444-1447.
- [10] 安媛, 栗占国, 长期应用羟氯喹治疗风湿免疫病眼部安全性的前瞻性研究. *中华风湿病学杂志*, 2009, 13(3): 178-180.
- [11] Blomquist PH, Chundru RK. Screening for hydroxychloroquine toxicity by Texas ophthalmologists[J]. *Rheumatol*, 2002, 29(8): 1665-1670.
- [12] Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of ophthalmology[J], 2002, 109: 1377-1382.
- [13] Yam JC, Kwok AK (2006) Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong[J]*. 12: 294-304.
- [14] Melles RB, Marmor MF (2014) The risk of toxic retinopathy in long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 132: 1453-1460.

- [15] Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 20-28.
- [16] Wills R, Seif AM, McGwin G Jr, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort [J]. *Lupus*, 2012, 21: 830-835.
- [17] Tett SE, Cutler DJ, Day RO. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets as assessed with deconvolution techniques [J]. *J Pharm Sci*, 1992; 81:155.
- [18] McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate [J]. *Am J Med*, 1983; 75(suppl 1): 11.
- [19] Hurst NP, French JK, Bell AL, et al. Differential effects of mepacrine, chloroquine and hydroxychloroquine on superoxide anion generation, phospholipid methylation and arachidonic acid release by human blood monocytes [J]. *Biochem Pharmacol*, 1986; 35: 3083.
- [20] The HERA Study Group. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis. The HERA Study [J]. *Am J Med*, 1995, 98(2):156-168.
- [21] Fox RI, Dixon R, et al. Treatment of primary Sjogrens syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study [J]. *Lupus*, 1996, 5(suppl 1):S31-36.
- [22] Felson D T, Anderson J J, Meenan R F, et al. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(10):1449-1961.
- [23] Vander Heide D M, van Riel P L, Nuvér-Zwart I H, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 1989, 1(8646):1036-1038.
- [24] Bunch T W, O Duffy J D, Tompkins R B, et al. Controlled trial of hydroxychloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1984, 27(3): 267-276.
- [25] Landewe R B M, Goei The H S, Van Rijthove A M, et al. A randomized double-blind 24-week controlled study of low-dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(5): 637-643.
- [26] O Dell J R, Haire C E, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine, hydroxychloroquine, or a combination of all three medications [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(20): 1287-1291.
- [27] O Dell J R. Combination DMARD therapy with hydroxychloroquine, sulfasalazine and methotrexate [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1999, 17(6 suppl 18): S53-58.
- [28] O Dell J R, Nepom B S, Haire C, et al. HLA-DRB1 typing in arthritis rheumatoid: predicting response to specific treatment [J]. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57(4): 209-213.

- [29]陈伟英、尹培达.系统性红斑狼疮.尹培达、余步云主编风湿病.北京科学技术文献出版社, 1999; 47-49.
- [30] Ademowo OG, Sodeinde O, Walker O. The disposition of chloroquine and its main metabolite desethyl chloroquine in volunteers with and without chloroquine-induced Pruritus: evidence for decreased chloroquine metabolism in volunteers with pruritus. *Pharmacol*, 2000; 67: 237-241.
- [31] Wolf R, Schiavo AL, Maria uisa Lombardi ML, et al: The in vitro effect of hydroxychloroquine on skin morphology and transglutaminase. *Int J Dermatology*.1997,36: 704-707.
- [32] Janssen N M, Genta MS, The effects of immunosuppressive and antiinflammatory Medications on fertility, Pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*, 2000; 5: 610-619.
- [33] Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy [J]. *Am J Med*, 1983, 75(1A): 25-34.
- [34] Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine[J]. *Ann Ophthalmol*, 1991, 23(8): 292-296.
- [35] Olfe 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.
- [36] Broing 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.
- [37] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(2):415-422.
- [38] Esterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine[J]. *J Rheumatol*, 1999, 26(9): 1866-1868.
- [39] 吴乐正.吴得正.临床视觉电生理学.北京科技出版社. 1999. 20-258.
- [40] Lai TY, Chan WM, Li H, et al. Multifocal electroretinographic change in patients receiving hydroxychloroquine therapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140: 794-807.
- [41] Chang WH, Katz BJ, Warner JE, et al. A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using hydroxychloroquine[J]. *Retina*. 2008, 28:1478-1486.
- [42] Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 20-28.
- [43] Shinjoc SK, Bonfa E, Wojdyla D, et al. Antimalarials treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62:855-862.

- [44] 章璐, 马丽, 林冰, 等.羟氯喹治疗系统性红斑狼疮合并妊娠 24 例临床研究[J]. 中华内科杂志, 2011,50: 918-921.
- [45] SemmerAE, Lee MS, HarrisonAR,Olsen TW.Hydroxychloroquine retinopathy screening. Br J Ophthalmol 2008;92:1653-1655.

综述

(Review)

羟氯喹对结缔组织病治疗过程中的眼部影响及研究进展

摘要：目前羟氯喹已被广泛用于治疗系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、干燥综合征(sjogren's syndrome, SS)等多种风湿性疾病,羟氯喹的耐受性好,出现因全身不良反应而停药的情况比较少,但是羟氯喹却对视网膜有着不可逆的毒性损害。且其毒性损害的危险因素主要依赖于每日的口服剂量以及服药的持续时间。既往国内外对其在风湿病治疗中的安全性研究较少,以致对该药的使用有一定的限制,但目前有新的研究提示羟氯喹的毒性损害的病变率有所提高,故而引起重视。因此,需要通过全面的眼部检测手段早期筛查眼部病变,避免永久性的视力丧失同时提高羟氯喹在临床中安全合理的应用。

关键词：羟氯喹 毒性风险 视网膜病变 眼部检查

1 羟氯喹

羟氯喹用于治疗疟疾已经具有悠久的历史,之后经国外学者研究并用于治疗系统性红斑狼疮,且逐渐广泛应用于风湿性疾病以及皮肤病的治疗。羟氯喹被认为是治疗系统性红斑狼疮极其重要的药物,自身免疫性疾病在使用激素治疗的过程中,使用羟氯喹治疗可以适当减少激素的用量,同时可以使患者免受糖尿病以及血栓形成事件的发生,减少血脂异常,减轻系统性红斑狼疮对人体的各个系统的损伤^[1]。

羟氯喹在治疗结缔组织病过程中,很少因为出现全身的不良反应而停止服用,其用药后表现出的不良反应,其中一类主要以胃肠道不适,表现为恶心,呕吐,腹泻等不适症状,以及皮肤瘙痒和其他的皮肤表现,这类不良反应一般可因减少羟氯喹的剂量而使症状消失,不需要停止服药。另一类不良反应比较罕见,主要表现为神经肌肉、心脏损伤以及对眼部的损伤,其中尤以眼部视网膜不可逆的损伤为最严重,最终可导致患者的视力永久性丧失^[2]。

对羟氯喹眼部毒性的早期研究中,大多临床实践中报道风湿性疾病患者^[3-8]服用羟氯喹后的眼部视网膜病变的发病率很低(大部分在1%左右)。Yam和Kwok^[9]在1960年至2005年期间发表的对视网膜病变的一系列研究中分析得出了HCQ视网膜病变是罕见的结论。然而,Wolfe和Marmor在一个大型风湿病资料库中回顾性的研究了1538名使用羟氯喹的患者^[6],研究中羟氯喹眼部毒性主要为牛眼样黄斑病变以及视力丧失,此项研究采用的是对羟氯喹的使用年限进行的数据统计分析,最终有10例(0.65%)患者眼部异常,其中1例患者出现眼部视网膜病变服用羟氯喹的时间为9年,这项研究中虽然长期使用羟氯喹的患者比较少,但是从研究数据中仍得出使用7年后(若按照羟氯喹的常规剂量400mg/日,7年累积剂量大于1000g)羟氯喹眼部毒性病变的发生率较短期服用羟氯喹的眼部病变发生率有5.1倍之多。同时此项回顾性的分析中评估羟氯喹的眼部

病变低可能与无法进行早期的病变监测有关。Melles 和 Marmor 最近发布的一篇文章更详细的研究了 HCQ 眼部毒性的风险^[10]，他们研究了使用 HCQ 5 年以上的患者近 2500 名，眼部检查发现使用药物 5 年以上的患者眼部毒性发生率接近 7.5%，比既往文献中报道的评估眼部毒性的发生率要高。

2 毒性风险

虽然既往国内外文献中一直对羟氯喹是否存在安全剂量有比较大的争议，但是羟氯喹性视网膜病变的毒性风险还是主要与高的日口服剂量以及长期持续使用有关。比较传统的建议是羟氯喹的使用剂量需要低于 6.5mg/kg/日，这主要来源于比较早的研究结果总结出的经验^[7]，且研究发现很少有出现黄斑牛眼样病变，同时也缺乏相关的数据支持。美国眼科学会（AAO）指南^[11]指出，因为羟氯喹很少在脂肪，大脑，骨骼中代谢沉积^[9]，所以应该按照标准剂量进行计算。其他研究表明，羟氯喹毒性的比较有意义的风险因素是其累积剂量^[6,8,11]。然而，有些患者在服用羟氯喹较短的时间即出现眼部视网膜病变，因此累积剂量还不能够代表羟氯喹的整体风险^[9,12, 13]。Melles 和 Marmor 的报告^[10]中指出对羟氯喹导致的眼部毒性等不良后果，最好的方法是对羟氯喹的使用进行管理，报告中未提出安全剂量，但是每日的剂量作为预测毒性风险是可以根据患者的眼部检查结果进行适量的调整的，以减少眼部的毒性风险。研究发现羟氯喹治疗的有效性与低毒性的最佳平衡是保持每日 HCQ 摄入量低于 5.0mg/kg，这是指的实际的消耗。对于治疗目的，HCQ 的这个值可能看起来很低，但是在梅尔和莫尔研究人群中，5.0 mg/kg 的是大部分患者的实际摄入剂量^[10]。换句话说，虽然大多数患者每天服用 6.5 mg/kg，他们实际上是消费接近 5.0 mg/kg。如果每日摄入量保持在 5.0mg/kg 以下，眼部的毒性风险在使用羟氯喹的 5 年之内是极低的，使用 10 年后，毒性的风险仍然很少超过 2%^[10]。这对于长期使用羟氯喹的患者是相对安全的。10 年后，即使服用适当的剂量，病变的风险也会增加，即 20 年后达到 20%。因此，只要每日口服羟氯喹的剂量适当，同时进行眼部的筛查，长期使用羟氯喹是安全的。

3 视网膜病变

HCQ 导致的毒性视网膜毒性症状有中央视力损失，包括阅读困难，色觉障碍以及视野的旁中心暗点。眼底检查证明了黄斑的色素斑点并且中心凹光反射丧失，简称为前期黄斑病变。而晚期视网膜病变对中央视力具有很高的破坏性，大多数视网膜病变直到牛眼样改变才被认出。Marmor 和 Hu 已经报道有不同程度视网膜损害的患者停药后追踪发现牛眼视网膜病变恶化最少需要 3 年的时间，并最终病变至黄斑中心凹^[14]。但是当视网膜病变早期以及中期阶段的损伤，并没有进展至中心凹。目前没有有效的治疗视网膜病变的方法，常用的重要措施是停止药物，同时早期识别和停止药物治疗能够减少功能性视力丧失的风险^[15]。但是在实际临床应用中考考虑到本身疾病的损害，可能在权衡利弊的情况下继续使用羟氯喹来控制疾病的进展。

4 眼部检查

早期检测羟氯喹视网膜病变的筛选方式应敏感、特异且可靠，以便在最早阶段检测

毒性。SD-OCT 已经成为早期检测 HCQ 视网膜毒性的敏感和可重复的筛选模式检查。最早的可观察到的定性改变包括外部视网膜变化，如旁中心凹缺损的椭圆形区域，以及进展到中央凹外层核层变薄，随后视网膜色素上皮的损伤^[16]，以及最终被描述为“飞碟”标志的改变^[17]。如果眼科医生检测到旁中央区域的外部视网膜衰减或变薄，必须高度怀疑 HCQ 毒性，且可同时采用其他眼部检测方法进一步证实病变。

FAF 是间接评估视网膜色素上皮 (RPE) 功能的试验。这种检测模式可以检测到存储在 RPE 中并具有固有的自发荧光性质的脂褐素。超高荧光对应于功能障碍或病变的 RPE 表现为脂褐素的积累，而低自体荧光则没有 RPE 的变化^[17]。HCQ 毒性表现为超高荧光的旁白质中心变化先于低自体荧光的变化。对 RPE 功能障碍和牛眼样病变，可表现出异常的高自发荧光。值得注意的是，已经证明了 HCQ 毒性中的 RPE 的改变比 OCT 中所见的近视中央外视网膜变化晚^[16]，因此 FAF 可能被更好地用作验证筛查试验或测试，用来跟踪随访已经发生视网膜毒性的患者。

mfERG 已经被证实是可以检测到黄斑中心凹的 HCQ 视网膜病变的^[18-19]。但是，mfERG 在临床的可用性低，患者不能够很好的合作，以及需要培训专业检测人员等^[20]限制了其在临床中的开展。眼底自发荧光 (FAF) 是可以检测到光感受器的早期的损伤、视网膜色素上皮细胞的微小的缺陷和前视野的损失^[21]，但是 FAF 的敏感性有待于在临床中进一步测试并证实。相应地。Marmor 等^[22]报道羟氯喹在治疗结缔组织病的过程中，没有发现有明显的视网膜毒性改变，但通过 SD-OCT 可观察视网膜黄斑旁区内层变薄的现象。mfERG 的结果是通过图形的形式表现，属于客观的检测方法^[23]，相关结果解读需要专业熟练的技术人员的解读。Maturi 等在一项研究中^[24]总结应用羟氯喹的患者 mfERG 可以检测到 4 中振幅的改变模式，包括：旁中心区振幅降低、周边视网膜振幅降低、中心凹振幅降低、全视网膜振幅降低，其中常常受到影响的区域是旁中心区。很多研究结果也表明，使用 mfERG 检测应用羟氯喹患者(包括检眼镜下视网膜正常和/或视野正常者)，视网膜出现功能性的改变早于视力、色觉、Amsler 方格表、视野、眼电图、荧光血管造影、全视网膜电图等检测方法^[23-25]。mfERG 较全视网膜电图的敏感性和特异性更强，相比 10-2 视野检测可以更好的体现视网膜的细小的功能变化^[23,26]。停止服用羟氯喹之后，不管是有症状的患者还是没有症状的患者的 mfERG 参数都会有所改善，mfERG 的 P1 振幅与羟氯喹的累积剂量是呈负相关^[26]。以上研究表明 mfERG 监测病情过程中没有受到原发病的影响^[23,27]。mfERG 振幅虽然变异比较大，但检测数据中环比是一个明确定义并且比较敏感和客观的量化性指标，不受年龄和其他的环境因素影响^[27-28]。有研究者认为，基线时应当同时进行 mfERG 以及 10-2 视野检查；并且 mfERG 应该作为长期随访的检测工具，甚至可以将其作为检测羟氯喹性视网膜病变的标准方法^[23,25,27,29]。

另外，有关研究提出，最敏感的筛查测试可能是中心视野，也许是多焦点视网膜电图 (mfERG)。后者客观地检测了视野并且是非常有用的辅助测试^[30-33]。但实际上，mfERG 并不广泛，需要很大的专业知识才能准确地进行阅读。视野检查是比较普遍且

基础的检查，但是属于主观检测，甚至检查结果有相当大的差异，需要对病人进行重复的检测^[34,35]，这些因素可能对经验丰富的眼科医生来说，更容易发现早期的眼部病变。而传统的主管测试如 Amsler 网格和彩色视觉测试已经不再使用。

在—项研究中^[36]，将 mfERG 作为—项基础的检测，在此基础上完善了 SD-OCT 和 10-2 视野检测，不包括 FAF，证明了 3 项检查对羟氯喹的眼毒性具有高的敏感性和特异性。在另—项研究中^[37]，发现 mfERG 是最敏感但最不精确的筛选检查，而 SD-OCT 是最精确但敏感性较低。同时研究中发现了同时完善 mfERG 和 10-2 视野检查或 mfERG 和 SD-OCT 检查比任何一种检查更敏感，而 SD-OCT 和 10-2 视野组合检查的敏感度为 89%。此项研究表明了对服用羟氯喹的患者进行全面的—眼部检查有利于筛查—眼部病变。如对于筛选检查，mfERG 和 10-2 视野测试是可靠的敏感检测方法，而 SD-OCT 和视野检查更精确。因此，羟氯喹毒性的最实用的筛选试验似乎是一种组合 10-2 视野检查和 SD-OCT 检查。检查中如果怀疑有任何异常，应重复测试确认应纳入其他检测方式。

5 展望

羟氯喹性视网膜病变是罕见且具有潜在破坏性的病变，该病变遵循—定的模式改变，因此目前仍需要精细且敏感性、特异性高的成像技术对—眼部进行检测，帮助疾病的诊断及治疗。由于目前尚未发现视网膜病变的有效治疗方法，患者服药期间—旦发现可疑的视网膜毒性损害，应该在 3 个月之内严密随访，如果病情—步进展，则需要立即停药，对于出现早期中央视力损害（如视网膜色素上皮色素脱失或双侧出现盲点），此时应该立即停药。—旦出现确定的视网膜病变，应立即停药，严密随访观察至病情稳定。因目前羟氯喹所致视网膜病变发生率相对较低，在治疗过程中选择合适剂量同时定期进行眼科检查（尤其对于高危人群），就可以避免不可逆的视网膜病变的发生，且当我们进入电子病历的“大”数据时代，希望不远的将来我们能够更准确地阐明羟氯喹毒性的发生率和风险。随着—眼部检测方式的不断优化，我们应努力寻找最早诊断羟氯喹毒性的方法，增加敏感性和特异性。鉴于其毒性发生率相对较低，将来可以考虑—项多中心研究，更好的研究其毒性损害，使羟氯喹更好的应用于临床。

参考文献:

- [1] Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Piette J-C, Amoura Z (2010) Antimalarials and systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, Tsokos G, Buyon JP, Koike T (eds) systemic lupus erythematosus, 5th edn. Elsevier, 1061-1081.
- [2] Costedoat Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z et al (2006) Cardiomyopathy related to antimalarial therapy with illustrative case report. *Cardiology* 107:73-80.
- [3] Grierson DJ (1997) Hydroxychloroquine and visual screening in a rheumatology outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 56:188-190.
- [4] Melles RB, Marmor MF (2015) Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology* 122:110-116.
- [5] Melles RB, Marmor MF, Yoon, YH (2015) Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients *Ophthalmology* (in press).
- [6] Wolfe F, Marmor MF (2010) Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:775-784.
- [7] Mackenzie AH (1983) Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med* 75:40-45.
- [8] Bergholz R, Schroeter J, Ruther K (2010) Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine. *Br J Ophthalmol* 94: 1637-1642.
- [9] Yam JC, Kwok AK (2006) Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 12: 294-304.
- [10] Melles RB, Marmor MF (2014) The risk of toxic retinopathy in long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 132:1453-1460.
- [11] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF (2011) Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 118:415-422
- [12] Easterbrook M (2002) Screening for antimalarial toxicity: current concepts. *Can J Ophthalmol* 37: 325-328.
- [13] Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol LM, Fawzi AA (2013) progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation: new evidence from multimodal imaging. *JAMA Ophthalmol* 131:1187-1197.
- [14] Marmor MF, Hu J (2014) Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 132: 1105-1112.
- [15] Marmor MF, Hu J (2014) Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 132 (9) :1105-1112.
- [16] Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch*

- Ophthalmol. 2012;130(4):461-469.
- [17] Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging : review and perspectives. *Retina*. 2008;28(3):385-409.
- [18] 李春, 刘恩生, 穆荣等. 羟氯喹所致视网膜病变的临床分析. *药物不良反应杂志*. 2010, 12(1): 21-25.
- [19] Blomquist PH, Chundru RK. Screening for hydroxychloroquine toxicity by Texas ophthalmologists[J]. *J Rheum*, 2002, 29(8): 1665-1670.
- [20] Marmor MF. The dilemma of hydroxychloroquine screening: new information from the Multifocal ERG[J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140(5): 894-895.
- [21] Ingster-Moati I, Bui Quoc E, Crochet M, et al. Severe chloroquine and hydroxychloroquine-induced retinopathy. *J Fr Ophthalmol*, 2006, 29(6):642-650.
- [22] Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(7): 1377-1382.
- [23] Nebbioso M, Livani ML, Steigerwalt RD, et al. Retina in rheumatic diseases: standard fullfield 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] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Adam MK, Covert DJ, Stepien KE, et al. Quantitative assessment of the 103-hexagon multifocal electroretinogram in detection of hydroxychloroquine retinal toxicity[J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96 (5) :723-729.
- [29] Nebbioso M, Greda 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.
- [30] Marmor MF (2012) Comparison of screening procedures in Hydroxychloroquine

- toxicity. *Arch Ophthalmol* 130:461-469.
- [31] Rigaudiere F, Ingster-Moati I, Hache JC et al (2004) Up-dated ophthalmological screening and follow-up management for long-term antimalarial treatment. *J Fr Ophtalmol* 27:191-199.
- [32] Kellner U, Renner AB, Tillack H (2006) Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:3531-3538.
- [33] Lyons JS, Severns ML (2007) Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. *Am Ophthalmol* 143:801-809.
- [34] Marmor MF, Melles RB (2014) Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 121:1257-1262.
- [35] Anderson C, Blaha GR, Marx JL (2011) Humphrey visual field findings in hydroxychloroquine toxicity. *Eye (Lond)* 25:1535-1545.
- [36] Cukras C, Huynh N, Vitale S, Wong WT, Ferris FL III, Sieving PA. Subjective and objective screening tests for hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology*. 2015; 122(2): 356-366.
- [37] 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.

致谢

(Acknowledgements)

岁月如歌，光阴似箭，3 年的研究生生活即将结束。值此论文完成之际，衷心感谢三年来热心支持和帮助过我的所有老师、同学及我的家人！

首先感谢我的导师武丽君教授，在论文课题审计、实施、资料分析和论文写作过程中，给予我的直接指导和帮助。在我攻读硕士研究生期间，深深受益于武老师的关心、爱护和谆谆教导，她治学严谨、工作忘我、为人随和是我永远学习的榜样。从风湿科常见各种疾病的认识、理解及从课题设计到每一步实验的完成，至最后论文定稿，老师都倾注了大量的心血和汗水。在老师的引导之下，我顺利完成了硕士生的研究和学习生活，所获得的一切将令我终身受益。

衷心地感谢石河子大学医学院及自治区人民医院风湿免疫科各位老师对我学习和生活上的的支持和帮助。

感谢我的师姐、师哥、师妹们在我课题上的鼎力相助，感谢你们给予我的所有关心和帮助。感谢热心帮助我的同学为课题的顺利进行给予的支持和帮助。

在此要感谢 2014 级研究生同学，与你们携手走过的日子都将是我珍贵的回忆；感谢我生活学习了 3 年的母校—石河子大学，给了我一个宽阔的学习平台，让我不断吸取新知，充实自己。

最后，我要深深感谢我的家人，他们是我求学路上的坚强后盾，感谢他们对我学业上的全力支持和理解及成长过程中对我无私的关爱。在此仅以本文作为最好的答复，表达我最诚挚的谢意。我将会在新的工作岗位更加努力，取得更加优异的成绩。

作者简介

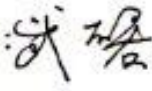
(Acknowledgements)

刘聪，女，生于 1989 年 12 月，籍贯山东。2014 年 7 月毕业于齐鲁医药学院。2014 年 9 月起在石河子大学医学院攻读内科学（专业学位）硕士学位。

在校期间发表的文章

1. 刘聪，武丽君 结缔组织病治疗过程中羟氯喹眼部安全性分析 医药前沿

石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表

研究生姓名	刘聪	学制	3年
专业	内科学	研究方向	风湿免疫性疾病
学术评语:			
<p>羟氯喹(HCQ)属于4-氨基喹诺酮类的抗疟药物,HCQ最初用在疟疾患者的治疗,自1951年首先用于治疗系统性红斑狼疮并获得成功,因为羟氯喹在临床中的治疗效果还是比较好的,所以逐渐被临床医生用于治疗多种风湿性疾病的患者,而且服用羟氯喹之后需要长期不间断的用药。但是随着羟氯喹在临床的实际应用中的病例数的增加和用药的时间延长,逐渐出现了一些药物不良反应,它导致的眼部视网膜病变在众多的不良反应中是比较严重和重要的,又因为羟氯喹性视网膜病变是一种不可逆性的损害,不及时停药可以导致视力下降甚至发展成失明,造成不可弥补的伤害。</p> <p>羟氯喹所致的由于视网膜病变的损害是不可逆的。EasterBrook也把羟氯喹性的视网膜改变定义了其是以功能改变为主的,提出了为避免视网膜病变的眼科检查的重要地位,在这之后,与筛查视网膜病变有关的许多眼科检查在临床应用变的越来越多的,以往,我们把视力、视野、眼底检查作为评估视功能的最常规的检查,所以上诉检查中一旦检查出有眼底视网膜改变时,医生是需要告知患者立刻停用羟氯喹治疗疾病的。</p> <p>为了探讨新疆地区结缔组织病患者服用羟氯喹(HCQ)过程中的眼部安全性,避免眼部疾病导致不可逆的发展,对病人造成不必要的损害,指导临床医生对羟氯喹合理、规范的使用,提高羟氯喹在临床中的安全应用。</p> <p>该生具有本学科较扎实的理论基础和专业知识,从课题设计、病例搜集到数据整理分析,整个过程思路清晰、设计合理、数据真实、论点明确,结果可信,已完成综述与课题相关论文的撰写。论文语言流畅,条理清楚,逻辑性较强,具有较高的理论价值达到硕士研究生毕业论文的要求。</p>			
指导教师签字:  2017年11月17日			