

羟氯喹致眼毒性的文献分析

黄鑫涛 林惠娥 郑茹萍 甘惠贞 陈志民

(解放军第 180 医院药学科 福建泉州 62000)

摘要 目的:探讨羟氯喹致眼毒性的发生规律和特点,以期为临床安全用药提供参考。**方法:**检索截止 2018 年 7 月国内外文献数据库关于羟氯喹致眼毒性的临床研究文献,通过文献筛选后,对纳入的文献进行数据的提取和分析,包括患者性别、年龄、人种、原患疾病、累积剂量、给药剂量、治疗后不良反应出现时间、眼毒性类型、转归、严重程度、合并用药及眼科病史等。**结果:**共检索到 17 篇文献 20 例患者,其中女 19 例,男 1 例;60 岁以下患者占 70%;白种人居多;原发疾病为系统性红斑狼疮 10 例,类风湿关节炎 5 例和其他疾病 5 例。眼毒性类型以黄斑变性、视力下降和视网膜病变居多。12 例患者在治疗 5 年后出现药品不良反应(ADR);累积剂量低于 1 000 g 与超过 1 000 g 出现眼毒性的患者数各占一半;羟氯喹日剂量超过 $6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者比例较高。20 例患者中有 3 例症状持续无法缓解。严重不良反应患者 3 例(15%),其余为一般不良反应。**结论:**羟氯喹致眼毒性较为罕见,但可能出现严重的不可逆损害。白种人、女性、60 岁以下、患有系统性红斑狼疮或类风湿关节炎、治疗时间超过 5 年、每日给药剂量超过 $6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者可能较易出现眼毒性,临床需格外关注,使用前和用药期间应定期行眼科检查。

关键词 羟氯喹;眼毒性;药品不良反应;文献综述

中图分类号:R988.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)01-0059-05

Literature Review of Hydroxychloroquine-induced Ocular Toxicity

Huang Xintao, Lin Huie, Zheng Ruping, Gan Huizhen, Chen Zhimin

Department of Pharmacy, No. 180 Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian, China

ABSTRACT Objective: To explore the general patterns and characteristics of hydroxychloroquine-induced ocular toxicity and provide a reference for clinical medication safety. **Methods:** Literatures of hydroxychloroquine-induced ocular toxicity were searched from domestic and foreign literature databases until July 2018. After screening, data of included literature were extracted and analyzed, including patient gender, age, race, primary disease, cumulative dose, dose, time after treatment, type of ocular toxicity, outcome, severity, combined medication and ophthalmic history. **Results:** A total of 17 literatures were retrieved which included 20 cases. Among them, 19 cases were female and 1 was male. Patients under 60 years old accounted for 70%. Caucasian patients were the most. The primary diseases were 10 patients of systemic lupus erythematosus, 5 patients of rheumatoid arthritis and the remaining 5 patients. Ocular toxicity was major with macular degeneration, decreased vision and retinopathy. 12 patients had ADR after 5 years of treatment. Numbers of ocular toxicities in patients with cumulative doses of 1 000g whether less or more were the same. The daily dose of hydroxychloroquine administered over $6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ increased risk of ocular toxicity. There were 3 patients having unabated symptoms within the total 20 cases. There were 3 patients (15%) had severe ADR, and the remaining were general. **Conclusion:** Hydroxychloroquine induced ocular toxicity is rare, but may be serious irreversible damage. In clinical practice, for patients with white, female, 60 years of age, suffering from systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis, the treatment of more than 5 years, more than $6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ may be prone to ocular toxicity, we need extra attention. Patients should be regularly examined for ophthalmia before and during hydroxychloroquine use in order to detect ocular toxicity as early as possible.

KEY WORDS Hydroxychloroquine; Ocular toxicity; Adverse drug reaction; Literature review

羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)为抗疟药,可抑制抗原呈递、抑制 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)的活性等发挥免疫抑制作用,治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼

疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、干燥综合征、风湿性多肌痛及其他一些结缔组织病的疗效已得到肯定^[1]。HCQ 可减少糖皮质激素的用量,降低患者的复发率,疗效肯定,药品不良反应(adverse

drug reaction, ADR) 较小, 是目前治疗风湿疾病常用的药物之一^[2]。随着抗疟药的临床应用增加及疗程延长, 氯喹和 HCQ 的 ADR 随累积剂量增加而增多, 包括胃肠道反应、皮肤和头发受损、神经肌肉异常和眼部病变等。自 1957 年首次发现氯喹相关性视网膜病变后, 具有相同药理作用的 HCQ 的眼毒性长期被人们所担心^[3]。国外文献报道, HCQ 的眼部安全性优于氯喹, 其中视网膜病变的发生率仅为 0.5%^[4]。目前国内尚无该类 ADR 的病例报道, 关于 HCQ 致眼毒性的发生机制、规律和特点的研究也不多见, 导致多数人对该类 ADR 缺乏清晰的认识。本文对 HCQ 致眼毒性的国内外临床研究文献进行分析, 探讨 HCQ 致眼毒性的发生规律和特点, 为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

检索 PubMed 数据库、Embase 数据库、CNKI、CBM、VIP 以及网上图书馆 (Wiley-Blackwell、Science and Springer Link、Elsevier Science-Science Direct) 等国内外文献数据库, 检索时限为建库至 2018 年 7 月, 关于 HCQ 致眼毒性的临床研究文献。

英文数据库以 hydroxychloroquine、ocular toxicity、clinical study、case report 为检索词。中文数据库以羟氯喹、眼毒性、临床研究、个案报道为检索词, 收集相关文献资料。

1.2 文献纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合 2011 年《药品不良反应报告和监测管理办法》^[5] 中 ADR 的判断标准; ②纳入患者符合世界卫生组织 (WHO) 或美国风湿病学会 (ACR) 的风湿性疾病诊断标准; ③病例资料齐全; ④参照国际药物监测中心的分级方法对 ADR 与怀疑药物的关联性进行评价, 分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价等 6 级^[6], 纳入评价结果为肯定、很可能、可能的病例。

1.2.2 排除标准 ①未使用 HCQ 者; ②ADR 关联性评价结果为可能无关、待评价或无法评价者; ③病例资料不全者。

1.3 统计分析项目与方法

采用描述性研究方法, 对所有纳入文献的以下项目进行统计分析: 患者性别、年龄、人种、原患疾病及眼科病史; HCQ 的给药剂量、累积剂量、给药剂量、合并用药情况; 治疗后出现 ADR 时间、眼毒性类型、转归、严重程度等。

1.4 ADR 严重程度评价标准

严重 ADR^[5]: 因使用药品引起以下损害情况之一的反应: 导致死亡; 危及生命; 致癌、致畸, 致出生缺陷; 导致人体显著的或者永久的伤残或者器官功能的损伤; 导致住院或住院时间延长; 导致其他重要医学事件, 如不进行治疗可能出现上述所列情况者。

一般 ADR^[5]: 症状轻微除上述严重 ADR 以外的情况。

2 结果

2.1 检索结果

共检索到文献 112 篇, 剔除后得到文献 107 篇, 剔除未包含 HCQ 的文献 34 篇、未包含眼毒性 36 篇以及患者资料不全者 20 篇, 最终纳入 17 篇文献, 包含 20 个病例, 全部为英文文献。文献检索流程图见图 1。

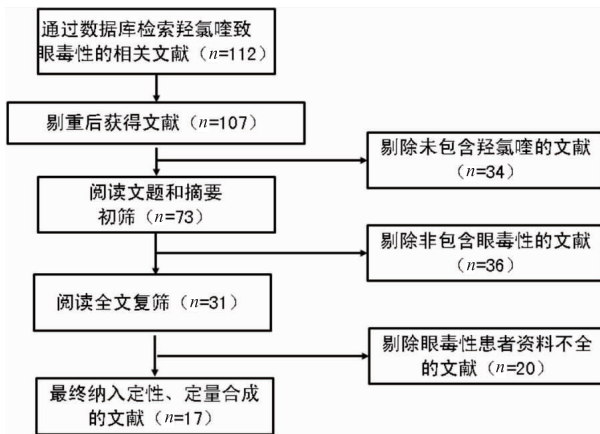


图 1 文献检索流程

2.2 病例资料与分析

20 例患者的病例资料见表 1。

2.2.1 性别、年龄和人种分布 20 例患者, 女 19 例 (95.0%), 男 1 例 (5.0%); 年龄最小 15 岁, 最大 81 岁, 平均年龄 (48.75 ± 16.94) 岁; < 40 岁患者 4 例 (20.0%), 40 ~ 49 岁患者 7 例 (35.0%), 50 ~ 59 岁患者 3 例 (15.0%), 60 ~ 69 岁患者 4 例 (20.0%), > 69 岁患者 2 例 (10.0%); 患者中白种人 14 例, 黄种人 5 例, 黑种人 1 例。

2.2.2 原患疾病及眼疾病史情况 SLE 患者 10 例 (50.0%), RA 患者 5 例 (25.0%), 其他疾病患者 5 例 (25.0%)。所有患者均否认既往眼科疾病史。

2.2.3 累积剂量、给药剂量、出现时间及合并用药情况 20 例患者中, 累积剂量 < 1 000 g 的有 10 例 (50.0%), 1 000 ~ 2 000 g 的有 6 例 (30.0%), > 2 000 g 的有 4 例 (20.0%)。

表 1 20 例 HCQ 致眼毒性 ADR 患者的病例资料

病例序号	性别	年龄(岁)	人种	原患疾病	累积剂量(g)	给药剂量(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	出现时间(年)	眼毒性类型	转归	严重程度	合并用药	眼病史	可能性
1 ^[7]	女	61	白种人	抗磷脂综合征	780	不详	6	视物模糊	好转	一般	不详	否	可能
2 ^[8]	女	60	白种人	SLE	2920	不详	20	视物模糊	好转	一般	不详	否	很可能
3 ^[9]	女	39	黄种人	SLE	2774	不详	20	视力下降、夜盲症	好转	一般	不详	否	很可能
4 ^[10]	女	44	白种人	SLE	180	不详	1.2	黄斑变性	好转	一般	不详	否	可能
5 ^[11]	女	73	白种人	RA	292	8.3	2	视力下降	好转	一般	不详	否	可能
6 ^[11]	女	54	白种人	SLE	1308	8.3	9	黄斑变性	好转	一般	不详	否	很可能
7 ^[12]	女	15	白种人	特发性皮炎	438	3.4	3	视网膜病变	好转	一般	环孢素、维生素 D ₃	否	可能
8 ^[13]	女	58	白种人	银屑病性关节炎	1314	6.9	10	黄斑变性	持续	严重	不详	否	可能
9 ^[14]	女	42	黄种人	SLE	1314	8.2	10	视网膜营养不良症	好转	一般	不详	否	很可能
10 ^[14]	女	67	黄种人	RA	2044	7.0	14	视网膜炎	好转	一般	不详	否	很可能
11 ^[14]	女	81	黑种人	特发性皮炎	2482	6.2	17	青光眼	持续	严重	不详	否	可能
12 ^[15]	男	19	白种人	SLE	308	6.4	4.4	黄斑变性	持续	严重	不详	否	可能
13 ^[16]	女	56	白种人	RA	584	不详	4	视力下降	好转	一般	不详	否	可能
14 ^[17]	女	44	白种人	SLE	1460	8.0	10	视力下降	不详	一般	不详	否	很可能
15 ^[18]	女	40	白种人	SLE	657	12.0	3	视力下降	好转	一般	不详	否	可能
16 ^[19]	女	43	黄种人	SLE	438	不详	3	视网膜病变	好转	一般	甲强龙、硫唑嘌呤	否	可能
17 ^[20]	女	25	黄种人	SLE	59	2.0	1	黄斑变性	好转	一般	甲强龙、硫唑嘌呤	否	可能
18 ^[21]	女	61	白种人	RA	1433	3.3~6.5	19	黄斑变性	好转	一般	不详	否	很可能
19 ^[22]	女	48	白种人	RA	1861	6.8	13	黄斑变性	好转	一般	不详	否	很可能
20 ^[23]	女	45	白种人	RA	876	8.5	6	视力下降	好转	一般	不详	否	可能

5 例患者日剂量 < 6.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ (其中 1 例日剂量为 3.3~6.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 4 例患者日剂量 6.5~8.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 5 例患者日剂量 > 8 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 6 例患者未报道日剂量。

20 例患者的 ADR 发生时间中最短 1 年, 最长 20 年, 平均(8.78±6.47)年; 其中 1~2 年内出现 3 例(15.0%); 3~5 年内出现 5 例(25.0%); 6~10 年内出现 6 例(30.0%); 10 年以上 6 例(30.0%)。

仅 3 例患者报道了合并用药情况, 主要合用的药物包括环孢素、甲泼尼龙、硫唑嘌呤和维生素 D₃。

2.2.4 眼毒性类型、严重程度、转归 眼毒性类型: 黄斑变性 7 例, 视力下降 6 例, 视网膜病变 4 例, 视物模糊 2 例和青光眼 1 例。3 例诊断为严重 ADR (15.0%), 其余 17 例为一般 ADR(85.0%)。

除 1 例病例的转归情况不详外, 其余患者停用 HCQ 并采取手术或药物治疗措施后, 症状缓解者 16 例, 但仍有 3 例患者症状持续, 未得到缓解。

2.2.5 ADR 关联性评价 20 例患者中, 8 例报道了使用 HCQ 累积剂量超过 1 000 g, 且停药后症状好转, 此后未再使用 HCQ 而症状未再出现, 关联性评价结果为很可能。其余 12 例患者由于停药后症

状未见好转、合用其他药物或低剂量下少有眼毒性文献报道等原因, 评价结果为可能。

3 讨论

HCQ 作为抗疟药与延缓病情的抗风湿药如金刚烷胺、青霉胺、硫唑嘌呤和环孢素等相比毒性较小, 其对视觉的影响被关注, 包括视觉模糊、黄斑水肿、视网膜病变、视野缺损等^[24]。该类 ADR 发生率相对较低, 且早期停药症状可逆, 但如未及时纠正, 后期停药症状也不会好转^[25]。目前, HCQ 致眼毒性的病理机制尚不明确。有研究认为, HCQ 在眼部组织的浓度较高, 易于色素上皮细胞蓄积, 通过与黑色素结合和破坏溶酶体功能, 导致脂褐素的积累^[26,27]。另外, HCQ 可影响视网膜色素上皮细胞的代谢功能, 通过干扰感光细胞外部区域的吞噬功能, 引起视网膜色素上皮细胞的退行性变化以及光感受器损伤^[17]。

本文结果显示, HCQ 致眼毒性的女性患者占绝大多数, 且 60 岁以下的患者居多, 符合风湿性疾病女性发生例数多于男性及 60 岁以下患者的特点^[28]。另外, 白种人和黄种人发生眼毒性的患者数在所有人种中占较大的比重。

20 例患者的原发疾病以 SLE 和 RA 为主,均无眼疾病史。HCQ 累积剂量低于 1 000 g 与超过 1 000 g 均可能发生眼毒性。HCQ 日剂量超过 6.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 患者比例较高,这与美国眼科协会(AOO)推荐 HCQ 日剂量小于 6.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 眼部安全性更高相符^[29]。从本文结果中尚无法推测剂量大小与眼毒性严重程度之间的关系。

本文结果显示,治疗时间越长,发生眼毒性的病例数增多,其中 5 年以上例数最多,而 3 年内发生的例数最少,此结果与 AOO 提示的眼毒性高发时间区间相符^[29]。

20 例患者中以黄斑变性、视力下降和视网膜病变居多。因此 AOO 推荐所有患者服用 HCQ 前均应进行常规眼部检查,用药后最短 6 个月随访 1 次,一旦出现视力下降、视物模糊、复视等眼部不适时立即就医,必要时及时停用 HCQ。

大部分患者经停药及采取手术或药物治疗等措施后,症状均有所缓解,但仍有个别患者症状持续。提示 HCQ 导致的眼毒性可能发生不可逆的损害,患者视力无法恢复正常,后果较为严重。

总之,对于目前正在接受 HCQ 治疗的患者,77% 的医生建议每 6 个月接受一次眼底检查^[30],一旦出现眼毒性应早期发现早期停药。除停药外,目前尚无有效的治疗方法。另外,临床上对于病因不明的眼科疾病患者应详细询问其用药史,及时停用可疑药物。对于既往发生过眼科疾病的患者应避免使用该药,避免产生严重后果。由于本文纳入的文献偏少,结果可能存在局限性,需更多的高质量文献加以验证。

参 考 文 献

- 张江林,黄烽. 羟氯喹的药理作用及在风湿性疾病中的应用[J]. 解放军药学学报, 2000, 16(2): 85-88
- 王文灵. 硫酸羟氯喹治疗风湿病的临床效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(12): 138-139
- Cambioggi A. Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus[J]. Arch Ophthalmol, 1957, 57(3): 451-453
- Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal [J]. Ophthalmology, 2003, 110(7): 1321-1326
- 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 卫生部 81 号令. 2011
- 郭代红,张晓东,刘皈阳. 医疗机构药物安全性监测[M]. 北京:人民军医出版社, 2010: 86-87
- Saurabh K, Roy R, Thomas NR, et al. Multimodal imaging characteristics of hydroxychloroquine retinopathy[J]. Indian J Ophthalmol, 2018, 66(2): 324-327
- Hong EH, Ahn SJ, Lim HW, et al. The effect of oral acetazolamide on cystoid macular edema in hydroxychloroquine retinopathy: a case report [J]. BMC Ophthalmol, 2017, 17(1): 124
- Katsman D, Sanfilippo C, Sarraf D. PANRETINAL DEGENERATION ASSOCIATED WITH LONG-TERM HYDROXYCHLOROQUINE USE AND HETEROZYGOUS USH2A MUTATION[J]. Retin Cases Brief Rep, 2017, 11(Suppl 1): S77-S80
- Sellam A, Massamba N, Le Hoang P, et al. Multimodal imaging of hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy [J]. Fr Ophthalmol, 2016, 39(1): 111-113
- Parikh VS, Modi YS, Au A, et al. Nonleaking cystoid macular edema as a presentation of hydroxychloroquine retinal toxicity[J]. Ophthalmology, 2016, 123(3): 664-666
- Brandao LM, Palmowski-Wolfe AM. A possible early sign of hydroxychloroquine macular toxicity [J]. Doc Ophthalmol, 2016, 132(1): 75-81
- Barnes AC, Bhavsar KV, Weber ML, et al. A subtle case of hydroxychloroquine retinopathy: spectral domain optical coherence tomography findings[J]. Eye (Lond), 2014, 28(12): 1521-1522
- Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity[J]. Ophthalmology, 2015, 122(1): 110-116
- 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
- Phillips BN, Chun DW. Hydroxychloroquine retinopathy after short-term therapy[J]. Retin Cases Brief Rep, 2014, 8(1): 67-69
- Lee WJ, Ko MK, Lee BR. Hydroxychloroquine retinopathy combined with retinal pigment epithelium detachment [J]. Cutan Ocul Toxicol, 2012, 31(2): 144-147
- Salu P, Uvijls A, van den Brande P, et al. Normalization of generalized retinal function and progression of maculopathy after cessation of therapy in a case of severe hydroxychloroquine retinopathy with 19 years follow-up[J]. Doc Ophthalmol, 2010, 120(3): 251-264
- Turgut B, Turkuoglu P, Serdar Koca S, et al. Detection of the regression on hydroxychloroquine retinopathy in optical coherence tomography[J]. Clin Rheumatol, 2009, 28(5): 607-609

- 20 Rütther K, Foerster J, Berndt S, et al. Variabilität der retinotoxischen Gesamtdosis Chloroquin/Hydroxychloroquin [J]. *Der Ophthalmologe*, 2007,104(10):875-880
- 21 Gilbert ME, Savino PJ. Missing the Bull's Eye [J]. *Surv Ophthalmol*, 2007,52(4):440-442
- 22 Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002,133(5):649-656
- 23 Maturi RK, Folk JC, Nichols B, et al. Hydroxychloroquine retinopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 1999,117(9):1262-1263
- 24 Fries JF, Williams CA, Ramey D. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Arthritis Rheum*, 1993,36(3):297-306
- 25 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 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*,2015,9(4):262-266
- 26 Sundelin S, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells [J]. *APMIS*,2002,110(6):481-489
- 27 Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy [J]. *Ophthalmol*, 2011,118(2):415-422
- 28 臧长海,曾庆馥,李小峰,等. 太原地区常见风湿病流行病学研究 [J]. *中国药物与临床*,2007,7(8):597-602
- 29 Schraermeyer U, Peters S, Thumann G, et al. Melanin granules of retinal pigment epithelium are connected with the lysosomal degradation pathway [J]. *Exp Eye Res*, 1999,68(2):237-245
- 30 Blomquist PH, Chundru RK. Screening for hydroxychloroquine toxicity by Texas ophthalmologists [J]. *J Rheumatol*, 2002,29(8):1665-1670

(2018-09-21 收稿 2018-11-10 修回)