

应用OCTA检测羟氯喹对SLE患者黄斑区视网膜微血管形态的影响

刘 峰, 董雯洁, 曹丁元, 朱晓宇, 张丽娜*

青岛大学附属医院, 眼科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年3月18日; 录用日期: 2025年4月11日; 发布日期: 2025年4月21日

摘 要

目的: 通过光学相干断层扫描血管成像(Optical Coherence Tomography Angiography, OCTA)检测口服羟氯喹(Hydroxychloroquine, HCQ)且无眼部症状的系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)患者黄斑区视网膜微血管形态的情况, 为早期诊断羟氯喹视网膜病变提供临床依据。方法: 回顾性病例研究, 将2024年5月至2024年11月于青岛大学附属医院风湿免疫科门诊就诊的53例(97眼) SLE患者的临床资料纳入研究。根据服用HCQ情况分为2组: 低危组(服药累计时间 < 5 y) 26例50眼, 高危组(服药累计时间 ≥ 5 y) 27例47眼。所有入组患者均进行OCTA、光学相干断层扫描(Optical Coherence Tomography, OCT)和自动化视野检查(Auto Visual Field, AVF)。运用OCTA技术测量中央凹无血管区(Foveal Avascular Zone, FAZ)的周长、面积及黄斑区三个区域的视网膜浅表毛细血管丛(Superficial Capillary Plexus, SCP)和深部毛细血管丛(Deep Capillary Plexus, DCP)的血管密度值, 采用两独立样本的U检验比较低危组和高危组的差异, 量化评估黄斑区视网膜HCQ毒性改变。结果: 两组患者基线资料(年龄、视野)无统计学差异($P > 0.05$)。与低危组相比, 高危组中心凹、旁中心凹及周边区域的SCP血管密度均降低, FAZ的周长及面积均增加, 差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。两组间中心凹、旁中心凹及周边区域的DCP血管密度没有显著差异(均为 $P > 0.05$)。结论: HCQ累计服药时间与FAZ的周长、面积和SCP血管密度显著相关, 长期用药导致视网膜表层微血管发生改变。

关键词

羟氯喹, 光学相干断层扫描血管成像, 视网膜毒性

Application of OCTA to Detect the Effect of Hydroxychloroquine on Retinal Microvascular Morphology in the Macular Region of SLE Patients

Feng Liu, Wenjie Dong, Dingyuan Cao, Xiaoyu Zhu, Lina Zhang*

*通讯作者。

文章引用: 刘峰, 董雯洁, 曹丁元, 朱晓宇, 张丽娜. 应用 OCTA 检测羟氯喹对 SLE 患者黄斑区视网膜微血管形态的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2280-2287. DOI: 10.12677/acm.2025.1541180

Abstract

Objective: To evaluate retinal microvascular morphology in the macular region of systemic lupus erythematosus (SLE) patients undergoing hydroxychloroquine (HCQ) treatment without ocular symptoms, using optical coherence tomography angiography (OCTA). This study aims to establish a clinical foundation for the early diagnosis of hydroxychloroquine retinopathy by assessing retinal microvascular alterations in asymptomatic SLE patients. **Methods:** A retrospective case study was conducted on 53 SLE patients (97 eyes) who visited the outpatient clinic of the Department of Rheumatology and Immunology at the Affiliated Hospital of Qingdao University between May 2024 and November 2024. Patients were stratified into two groups based on HCQ usage: Low-risk group: 26 cases (50 eyes) with a cumulative HCQ duration of <5 years; High-risk group: 27 cases (47 eyes) with a cumulative HCQ duration of ≥5 years. All participants underwent comprehensive assessments, including optical coherence tomography (OCT), OCTA, and automated visual field (AVF) testing. OCTA was utilized to quantify the circumference and area of the foveal avascular zone (FAZ), as well as the vascular density of the superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP) within the macular region. Statistical comparisons between the low-risk and high-risk groups were performed using the U-test for two independent samples to evaluate retinal HCQ toxicity. **Results:** Baseline characteristics, including age and visual field parameters, did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). The high-risk group demonstrated a significant reduction in SCP vessel density in the central, paracentral, and peripheral macular regions compared to the low-risk group (all $P < 0.05$). Additionally, the high-risk group exhibited a significant enlargement in both the circumference and area of the FAZ (all $P < 0.05$). No significant differences were observed in DCP vessel density across the central, paracentral, or peripheral regions between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion:** Cumulative HCQ exposure was significantly associated with alterations in the FAZ (circumference and area) and SCP vessel density. Prolonged HCQ administration induced microvascular changes predominantly in the superficial retinal layer, underscoring the necessity of monitoring these parameters for the early detection of HCQ-induced retinopathy.

Keywords

HCQ, OCTA, Retinal Toxicity

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

羟氯喹是一种广泛用于治疗风湿病和皮肤病的药物，如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和干燥综合征等[1]。长期大量服用 HCQ 会造成视网膜病变，羟氯喹视网膜病变是一种严重的眼部并发症。其临床表现多样，早期常常无症状，但随着病程进展，可出现视力下降、中心或旁中心视物遮挡、视物变形、色觉改变和夜盲等症状[2]。HCQ 对视网膜的毒性有积蓄作用，即使停用药物，毒性仍然存在，它具有进行性和不可逆性，在停药后病变仍可进展，目前尚无有效治疗手段[3][4]，所以通过视网膜监测或筛查，早期发现症状前疾病对于降低患者视力损害的风险至关重要。美国眼科学会(AAO)提出的筛查指南认为光

学相干断层扫描和视野检查是关键测试[5]。OCT 是筛查羟氯喹视网膜病变的重要客观检测方法,具有广泛的可用性、良好的特异性和无创性[6] [7]。近些年新兴的 OCTA 技术除了包含以上的优势外,还通过探测血流信号变化来建立视网膜毛细血管网的图像,无需使用造影剂,且较安全、快捷。先前的研究表明,这种成像技术在评估视网膜毛细血管密度和监测疾病进展方面是有用的[8] [9]。相比较视野检查我们推测 OCTA 可能在早期羟氯喹视网膜病变的检测和随访其进展上更具优势,本研究旨在通过 OCTA 来评估 HCQ 是否会对视网膜微血管造成损伤,并评估其在早期检测羟氯喹视网膜病变中的应用价值。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

选取 2024 年 5 月~2024 年 11 月于青岛大学附属医院风湿免疫科门诊就诊的 SLE 患者的临床资料纳入研究共 53 例(97 眼),其中服药累计时间 <5 年的患者被纳入低危组(26 例 50 眼),年龄 $20\sim 80$ (41.78 ± 16.74)岁,服药累计时间 > 5 年的患者被纳入高危组(27 例 47 眼),年龄 $21\sim 74$ (43.09 ± 15.11)岁。由于 SLE 的患者多为女性,为了避免性别差异,本研究的纳入对象皆为女性。记录所有患者的年龄、服用 HCQ 的累计服药时间。由于 SLE 本身对微小血管存在影响[10],因此本研究中未设置由健康受试者组成的对照组。纳入标准: 1) 就诊年龄 ≥ 16 周岁的中国居民,沟通无障碍; 2) 所有患者均由风湿免疫科就诊符合诊断标准; 3) 规律服用 HCQ 且短期内无停药情况; 4) 无明显眼部不适症状,裸眼视力 > 0.1 ,裂隙灯显微镜眼前段及眼底检查、视野检查、OCT 及激光扫描检眼镜未见异常; 5) 无其他眼部疾患,无眼部手术或外伤史; 6) 无全身严重疾病且均能够配合完成相关检查及随访; 7) 签署知情同意书,自愿参加本研究项目。排除标准: 1) 就诊年龄 < 16 周岁; 2) 既往患眼部疾病,如高度近视(裸眼视力 < 0.1)、青光眼、角膜病变、内眼手术、视网膜病变、视神经炎等; 3) 视功能损害(视野检查重复多次出现管状视野或中央旁暗点, OCT 示视网膜其他病变或图片质量差); 4) 合并其他全身慢性病,如糖尿病、甲状腺功能亢进、恶性肿瘤等; 5) 近期服用化疗药物或进行放射治疗,使用生物制剂如他昔莫芬[11]; 6) 依从性差,不能配合完成检查者。本研究过程符合《赫尔辛基宣言》,且该研究已获得青岛大学附属医院伦理委员会的批准(批件号: QDFYWZLL29525)。

2.2. 样本采集和分析

2.2.1. 系统性参数

从本院区 His 系统中获取研究对象的基本信息,本研究收集的基本资料包括参与者的年龄,性别,全身用药情况,是否合并其他疾病和 SLE 病程。

2.2.2. 眼科学检查

所有受试者均接受详细的眼科检查,包括裸眼视力(Uncorrected Visual Acuity, UCVA)、裂隙灯显微镜眼前段及眼底检查、视野检查、相干光断层扫描(Optical Coherence Tomography, OCT)检查、光学相干断层扫描血管成像(Optical Coherence Tomography Angiography, OCTA)、欧堡超广角眼底照相。以上检查均由同一位经验丰富的眼科技师完成。

1) 基本检查: 应用标准对数视力表测量受试者的裸眼视力,应用 SL130 裂隙灯显微镜(Carl Zeiss, Germany)进行眼前节检查,并在使用 0.5%复方托吡卡胺滴眼液散瞳后进行视网膜检查。

2) 眼底照相: 本研究采用欧堡超广角眼底成像系统进行眼底检查,该设备具有 200° 广角成像功能,可实现大范围视网膜图像采集。通过联合应用散瞳检查技术,能够有效识别各分期羟氯喹所致视网膜毒性改变及其他眼底病变。

3) 视野检查: 通过德国 OCULUS 视野测试(型号 56920)进行静态视野测试。将视野计校准至标准亮度, 选择 10-2 白色视标程序, 患者取坐位, 使用试镜架或接触镜矫正屈光不正, 检查前保证患者瞳孔自然状态, 检查期间保证瞳孔处于检查要求位置, 指导患者注视中央固视点, 保持眼球不动, 通过固视监测确认患者配合度, 采用“全阈值”或“SITA 标准/快速”策略检测光敏感度, 依次测试预设位点, 记录患者对光斑的反应。保证监控固视丢失率(<20%为合格)、假阳性/假阴性率(<15%), 记录平均偏差(MD)。

4) OCTA 检查: 采用图湃医疗 YG-100K PRO 型高分辨率光学相干断层扫描仪进行黄斑区血管成像。扫描范围为 6 mm × 6 mm 区域, 在图像质量控制方面, 排除信号强度指数低于 8 或存在运动伪影的图像。设备依据 ETDRS 标准自动划分黄斑区(图 1): 中心凹区域(直径 1 mm)、旁中心凹区域(直径 3 mm 环状区)及周围区域(直径 6 mm 外环)。通过内置软件实现视网膜血流、浅层毛细血管丛(SCP)和深层毛细血管丛(DCP)的自动分层, 并定量分析 FAZ 周长、面积及各区域毛细血管密度等参数。检查流程如下: 首先录入受试者基本信息, 并向其说明检查注意事项。检查在暗室环境下进行, 受试者取坐位, 调整座椅高度至适宜位置, 确保前额紧贴前额带, 下颌稳定置于下颌托内。根据受试者视力状况调整固视目标位置, 指导其注视镜头内指示灯以维持眼位稳定。在扫描过程中, 依据成像需求适时调整固视方位。最后, 根据研究目的确定扫描方案, 完成图像采集与数据分析。

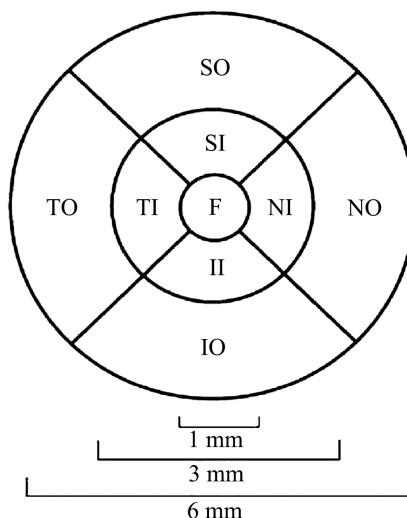


Figure 1. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS)

图 1. 黄斑区格子样分区(ETDRS)

2.3. 统计分析

采用 SPSS26.0 统计学软件对所有定量资料进行正态性检验, 符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布采用 M, P25, P75 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。检验水准: $\alpha = 0.05$ 。

3. 结果

3.1. 两组患者基本资料比较

分析显示, 高危组和低危组之间在患者年龄方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 另外, 视野参数均无异常, 低危组平均视野 MD 值为 -1.01 ± 1.52 , 高危组平均视野 MD 值为 -0.69 ± 1.35 , 两组间也无统计学差异($P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Basic data of the subjects in both groups
表 1. 两组患者之间一般资料的对比

基本资料	低危组 N = 26 (50 eyes)	高危组 N = 27 (47 eyes)	P Value
年龄(years)	41.78 ± 16.74	43.09 ± 15.11	0.743
视野	-1.01 ± 1.52	-0.69 ± 1.35	0.338

3.2. 两组间 OCTA 参数比较

与低危组相比，高危组中心凹、旁中心凹及周边区域的 SCP 血管密度均降低，FAZ 的周长及面积均增加，差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)，两组间中心凹、旁中心凹及周边区域的 DCP 血管密度没有显著差异(均为 $P > 0.05$) (见表 2)。

Table 2. OCTA data of the subjects in both groups
表 2. 两组患者之间 OCTA 参数的对比

变量	低危组 (M, P25, P75)	高危组 (M, P25, P75)	z	P
FAZ 周长/mm	2.36 (1.94, 2.67)	2.51 (2.14, 2.92)	928.5	0.038
FAZ 面积/mm ²	0.28 (0.22, 0.35)	0.32 (0.27, 0.43)	875.5	0.015
SCP 血管密度%				
中心凹区域	25.50 (20.00, 31.00)	20.00 (14.00, 24.50)	734.5	0.001
旁中心凹区域	38.25 (35.38, 42.38)	35.50 (32.88, 38.25)	813.5	0.005
周边区域	41.38 (39.56, 43.69)	39.25 (37.67, 41.62)	769	0.002
DCP 血管密度%				
中心凹区域	27.00 (22.00, 33.00)	28.00 (22.00, 32.00)	1136.5	0.392
旁中心凹区域	46.62 (44.50, 47.94)	46.00 (43.62, 47.50)	1034.5	0.156
周边区域	47.62 (47.25, 48.25)	47.75 (47.00, 48.25)	1164.5	0.471

4. 讨论

羟氯喹作为 SLE 的首选治疗药物，其潜在的视网膜毒性始终是临床实践中需要重点关注的问题。研究表明，视网膜病变的发生率与药物使用时长呈显著正相关[12] [13]，值得注意的是，这种药物引起的视网膜损害具有不可逆性，加之其较长的半衰期特性，即使在停止用药后，视网膜的结构和功能仍可能持续恶化。因此，临床医生必须高度重视 HCQ 相关视网膜毒性的早期识别与动态监测，这对于预防不可逆性视力损害具有重要意义。尽管美国眼科学会(AAO)制定了基于累计剂量(>1000 g)和用药时间(>5 年)的筛查指南，但早期亚临床期视网膜损伤的检测仍存在挑战。本研究通过横断面设计，系统评估了 OCTA 技术在未出现视野缺损的 HCQ 用药患者中检测视网膜微血管形态的能力，揭示了累计剂量、用药时间与视网膜毒性之间的定量关系。以下结合研究结果、现有文献及潜在机制展开深入探讨。

本研究发现，口服羟氯喹的 SLE 患者在视野功能受损之前已经发生黄斑区视网膜微血管的改变，高危组 FAZ 周长(2.51 mm vs. 2.36 mm)及面积(0.32 mm² vs. 0.28 mm²)显著增加，且 SCP 血管密度在中心

四、旁中心凹及周边区域均降低($P < 0.05$), 而 DCP 血管密度无显著变化。这一结果提示 HCQ 毒性可能优先累及视网膜浅层毛细血管丛(SCP)。FAZ 扩张或与光感受器损伤导致的代谢需求下降有关, 而 SCP 血管密度降低则可能反映 HCQ 对血管内皮细胞的直接毒性或继发于神经退行性变的血流重构, 类似于量子点研究中观察到的细胞毒性效应, HCQ 可能诱导氧化应激和细胞损伤, 特别是在内皮细胞中, 这可以解释观察到的 SCP 血管密度降低[14]。值得注意的是, DCP 血管密度未受影响, DCP 的保护机制可归因于其靠近脉络膜, 脉络膜提供了强大的血液供应和结构支持, 这一点在视网膜退化模型中关于脉络膜毛细血管变化的研究中有据可查[15]。OCTA 技术作为一种客观、快速的非侵入性检查手段, 在此类微血管改变的定量分析中展现出独特优势[16][17], 该技术不仅能够为长期接受 HCQ 治疗的患者提供 FAZ 区域及视网膜毛细血管特征的动态监测, 还可结合血流速度等血流动力学指标, 深入探究 HCQ 所致视网膜毒性的血管病理机制。通过建立黄斑区微血管改变的客观评估体系, OCTA 有望成为 HCQ 相关视网膜病变早期筛查、病程监测及发病机制研究的新型有效手段。

本研究存在若干局限性需谨慎阐释。首先, 实验设计中未能纳入匹配的对照组(包括健康人群及未接受羟氯喹治疗的 SLE 患者)可能对研究结论的稳健性产生影响。系统性红斑狼疮作为多系统受累的自身免疫性疾病, 其病理过程本身即可导致视网膜微血管结构改变。在缺乏双盲对照的实验条件下, 我们难以有效区分观察到的浅层毛细血管丛(SCP)血管密度降低和黄斑区无血管区(FAZ)扩大等改变, 究竟源自羟氯喹的药理毒性, 抑或疾病本身的血管病理进程, 这种混杂效应可能对结论的因果推断形成显著干扰。其次, 研究采用的横断面设计本质上限制了时序关系的建立。尽管 OCTA 检测显示羟氯喹使用时长与微血管参数存在统计学关联, 但这种单时间点的观察数据无法满足因果推断的必要条件——即暴露因素(羟氯喹)与结局指标(视网膜改变)的时间顺序性。理论上, 病程较长的 SLE 患者可能同时具有更显著的视网膜血管异常和更长的羟氯喹暴露史, 这种潜在的双向关联需通过前瞻性队列研究加以验证, 建议未来研究应建立包含基线测量和多时间点随访的动态监测体系。此外, 近些年的数据表明, 亚裔患者应该接受更大范围的、黄斑周边部的检查, 因为有研究证明, 亚裔患者的 HCQ 视网膜病变的分布区域更广泛[18][19], 因此纳入多中心样本(尤其是不同种族和地域人群)可提高结论的外部效度。而在遗传易感性层面, ABCA4 基因多态性已被证实与视网膜色素上皮功能异常相关, 而 CYP2D6 代谢表型可能影响羟氯喹的体内药代动力学特征[20]-[22]; 在系统代谢层面, 肥胖相关的脂代谢紊乱、肾功能不全导致的药物蓄积效应, 以及疾病活动期升高的炎症标志物(如 IL-6、TNF- α)均可能通过不同机制加剧视网膜微血管损伤[12][23], 协同 HCQ 诱导氧化应激[24]。后续研究需通过多因素回归模型和中介效应分析, 系统评估这些生物标志物在羟氯喹视网膜毒性中的调节作用。

5. 结论

综上所述: 本研究通过多模态影像技术系统揭示了 HCQ 视网膜毒性的早期微血管改变, 明确了 OCTA 的筛查优势, 并强调了累计剂量的临床意义。然而, HCQ 毒性机制仍存在诸多未解之谜, 例如 DCP 与 SCP 的响应差异、遗传易感性的作用等。未来需整合代谢组学、基因测序及人工智能辅助影像分析, 构建 HCQ 视网膜病变的风险预测模型, 最终实现从“被动筛查”到“主动预防”的范式转变。

参考文献

- [1] Yu, C., Zou, J., Ge, Q., Liao, X., Pan, Y., Wu, J., et al. (2023) Ocular Microvascular Alteration in Sjögren's Syndrome Treated with Hydroxychloroquine: An OCTA Clinical Study. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **14**, 1-14. <https://doi.org/10.1177/20406223231164498>
- [2] Mittal, L., Zhang, L., Feng, R. and Werth, V.P. (2018) Antimalarial Drug Toxicities in Patients with Cutaneous Lupus and Dermatomyositis: A Retrospective Cohort Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **78**, 100-106.e1.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.061>
- [3] Yusuf, I.H., Foot, B., Galloway, J., Arden-Jones, M.R., Watson, S., Yelf, C., *et al.* (2018) The Royal College of Ophthalmologists Recommendations on Screening for Hydroxychloroquine and Chloroquine Users in the United Kingdom: Executive Summary. *Eye*, **32**, 1168-1173. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0136-x>
- [4] Pham, B.H. and Marmor, M.F. (2019) Sequential Changes in Hydroxychloroquine Retinopathy up to 20 Years after Stopping the Drug. *Retina*, **39**, 492-501. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002408>
- [5] Marmor, M.F., Kellner, U., Lai, T.Y.Y., Melles, R.B. and Mieler, W.F. (2016) Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, **123**, 1386-1394. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058>
- [6] Eo, D., Lee, M.G., Ham, D., Kang, S.W., Lee, J., Cha, H.S., *et al.* (2017) Frequency and Clinical Characteristics of Hydroxychloroquine Retinopathy in Korean Patients with Rheumatologic Diseases. *Journal of Korean Medical Science*, **32**, 522-527. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.522>
- [7] Garrity, S.T., Jung, J.Y., Zambrowski, O., Pichi, F., Su, D., Arya, M., *et al.* (2019) Early Hydroxychloroquine Retinopathy: Optical Coherence Tomography Abnormalities Preceding Humphrey Visual Field Defects. *British Journal of Ophthalmology*, **103**, 1600-1604. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313350>
- [8] Bulut, M., Akıdan, M., Gözkaya, O., Erol, M.K., Cengiz, A. and Çay, H.F. (2018) Optical Coherence Tomography Angiography for Screening of Hydroxychloroquine-Induced Retinal Alterations. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **256**, 2075-2081. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4117-3>
- [9] Goker, Y.S., Ucgul Atılğan, C., Tekin, K., Kızıltoprak, H., Yetkin, E., Yesil Karahan, N., *et al.* (2018) The Validity of Optical Coherence Tomography Angiography as a Screening Test for the Early Detection of Retinal Changes in Patients with Hydroxychloroquine Therapy. *Current Eye Research*, **44**, 311-315. <https://doi.org/10.1080/02713683.2018.1545912>
- [10] Işık, M.U., Akmaz, B., Akay, F., Güven, Y.Z., Solmaz, D., Gercik, Ö., *et al.* (2020) Evaluation of Subclinical Retinopathy and Angiopathy with OCT and OCTA in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *International Ophthalmology*, **41**, 143-150. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01561-8>
- [11] Melles, R.B. and Marmor, M.F. (2014) The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-Term Hydroxychloroquine Therapy. *JAMA Ophthalmology*, **132**, 1453-1460. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3459>
- [12] Lenfant, T., Salah, S., Leroux, G., Bousquet, E., Le Guern, V., Chasset, F., *et al.* (2020) Risk Factors for Hydroxychloroquine Retinopathy in Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study with Hydroxychloroquine Blood-Level Analysis. *Rheumatology*, **59**, 3807-3816. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa157>
- [13] Melles, R.B., Jorge, A.M., Marmor, M.F., Zhou, B., Conell, C., Niu, J., *et al.* (2023) Hydroxychloroquine Dose and Risk for Incident Retinopathy. *Annals of Internal Medicine*, **176**, 166-173. <https://doi.org/10.7326/m22-2453>
- [14] Hu, L., Wan, J., Zeng, G., Chen, A., Chen, G., Huang, Z., *et al.* (2017) Comprehensive Evaluation of the Cytotoxicity of CdSe/ZnS Quantum Dots in *Phanerochaete chrysosporium* by Cellular Uptake and Oxidative Stress. *Environmental Science: Nano*, **4**, 2018-2029. <https://doi.org/10.1039/c7en00517b>
- [15] Hayakawa, R., Komoike, K., Kawakami, H., Morishima, M., Shimizu, K., Kitahara, S., *et al.* (2020) Ultrastructural Changes in the Choriocapillaris of N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced Retinal Degeneration in C57BL/6 Mice. *Medical Molecular Morphology*, **53**, 198-209. <https://doi.org/10.1007/s00795-020-00246-6>
- [16] Gu, Q., Pan, T., Cheng, R., Huang, J., Zhang, K., Zhang, J., *et al.* (2024) Macular Vascular and Photoreceptor Changes for Diabetic Macular Edema at Early Stage. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 20544. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71286-6>
- [17] Yao, Y., Wang, Q., Yang, J., Yan, Y. and Wei, W. (2024) Associations of Retinal Microvascular Alterations with Diabetes Mellitus: An Octa-Based Cross-Sectional Study. *BMC Ophthalmology*, **24**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1186/s12886-024-03492-9>
- [18] Lee, D.H., Melles, R.B., Joe, S.G., Lee, J.Y., Kim, J., Lee, C., *et al.* (2015) Pericentral Hydroxychloroquine Retinopathy in Korean Patients. *Ophthalmology*, **122**, 1252-1256. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.014>
- [19] Melles, R.B. and Marmor, M.F. (2015) Pericentral Retinopathy and Racial Differences in Hydroxychloroquine Toxicity. *Ophthalmology*, **122**, 110-116. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.018>
- [20] Shroyer, N.F., Lewis, R.A. and Lupski, J.R. (2001) Analysis of the ABCR (ABCA4) Gene in 4-Aminoquinoline Retinopathy: Is Retinal Toxicity by Chloroquine and Hydroxychloroquine Related to Stargardt Disease? *American Journal of Ophthalmology*, **131**, 761-766. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)00838-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)00838-8)
- [21] Grassmann, F., Bergholz, R., Mändl, J., Jägle, H., Ruether, K. and Weber, B.H. (2015) Common Synonymous Variants in ABCA4 Are Protective for Chloroquine Induced Maculopathy (Toxic Maculopathy). *BMC Ophthalmology*, **15**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0008-0>

-
- [22] Paniri, A., Hosseini, M.M., Rasoulinejad, A. and Akhavan-Niaki, H. (2020) Molecular Effects and Retinopathy Induced by Hydroxychloroquine during SARS-CoV-2 Therapy: Role of CYP450 Isoforms and Epigenetic Modulations. *European Journal of Pharmacology*, **886**, Article ID: 173454. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173454>
- [23] Mukwikwi, E., Pineau, C.A., Vinet, E., Clarke, A.E., Nashi, E., Kalache, F., *et al.* (2019) Retinal Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Treated with Antimalarial Drugs. *The Journal of Rheumatology*, **47**, 553-556. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181102>
- [24] Pasarica, M., Sereda, O.R., Redman, L.M., Albarado, D.C., Hymel, D.T., Roan, L.E., *et al.* (2009) Reduced Adipose Tissue Oxygenation in Human Obesity. *Diabetes*, **58**, 718-725. <https://doi.org/10.2337/db08-1098>