

早期羟氯喹视网膜病变神经节细胞复合体厚度的临床研究

朱晓宇, 张丽娜*

青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年2月18日; 录用日期: 2026年3月11日; 发布日期: 2026年3月23日

摘要

目的: 本研究旨在评估长期服用羟氯喹(HCQ)患者视网膜内层视网膜神经节细胞层(ganglion cell complex, GCC)厚度变化, 为早期检测HCQ视网膜毒性提供结构学指标。方法: 本研究收集了2023~2025年期间在青岛大学附属医院风湿免疫科就诊的羟氯喹使用患者, 分为低危组(服药年限1至5年)和高危组(服药年限 \geq 5年)。同时随机收集健康对照组。所有受试者接受SD-OCT检查, 分别测量黄斑区域内界膜至内丛状层(ILM-IPL)和内界膜至外界膜(ILM-BM)厚度, 以及视网膜神经节细胞复合体(GCC)厚度, 进行组间统计学差异比较。结果: 研究结果显示, 低危组和高危组的黄斑区神经节细胞复合体厚度均较健康对照组有所减薄, 且高危组的厚度变化明显较低危组。黄斑内圈颞侧和内圈上侧的神经节细胞层厚度差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此外, 低危组和高危组的神经节细胞层厚度相较对照组有所减少, 且随着用药年限增加, 厚度逐渐减薄。结论: 本研究提示, 长期使用HCQ的患者在视网膜神经节细胞层存在区域性厚度变化, 这可能是HCQ视网膜毒性早期的结构学表现。

关键词

羟氯喹, 视网膜毒性, 神经节细胞复合体, 眼科影像

Clinical Study on the Ganglion Cell Complex Thickness in Early Hydroxychloroquine Retinopathy

Xiaoyu Zhu, Lina Zhang*

Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 朱晓宇, 张丽娜. 早期羟氯喹视网膜病变神经节细胞复合体厚度的临床研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3745-3750. DOI: 10.12677/acm.2026.1631182

Abstract

Purpose: This study aims to evaluate the changes in the ganglion cell complex (GCC) thickness in the inner retina of patients with long-term hydroxychloroquine (HCQ) use, providing structural indicators for the early detection of HCQ retinal toxicity. **Methods:** Patients who used HCQ and visited the Rheumatology and Immunology Department of Qingdao University Affiliated Hospital between 2023 and 2025 were enrolled, divided into low-risk group (1~5 years of HCQ use) and high-risk group (≥ 5 years of HCQ use). Healthy controls were randomly selected. All participants underwent SD-OCT to measure the thickness of the macula, including the inner limiting membrane to inner plexiform layer (ILM-IPL), inner limiting membrane to Bruch's membrane (ILM-BM), and GCC thickness. Statistical analysis was performed to compare differences between groups. **Results:** The results showed that both the low-risk and high-risk groups had thinner GCC layers in the macula compared to the healthy control group, with a more significant reduction in thickness observed in the high-risk group. Statistical differences were found in the ganglion cell layer thickness at the temporal side of the inner macula and the superior side of the inner macula ($P < 0.05$). Additionally, the GCC thickness in both the low-risk and high-risk groups was reduced compared to the control group, and thickness decreased progressively with the duration of HCQ use. **Conclusion:** This study suggests that long-term HCQ use leads to regional thickness changes in the ganglion cell layer of the retina, which may represent an early structural manifestation of HCQ retinal toxicity.

Keywords

Hydroxychloroquine, Retinal Toxicity, Ganglion Cell Complex, Ophthalmic Imaging

Copyright © 2026 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

羟氯喹作为 4-氨基喹啉衍生物类抗疟药, 因其显著的抗炎、抗感染及免疫调节作用而被广泛用于治疗系统性红斑狼疮、干燥综合症、类风湿关节炎等自身免疫疾病[1]。虽然其毒副作用相较于糖皮质激素、氯喹等药物有所减少但仍不可忽视, 其中视网膜毒性检出率随着药物普及眼部检查技术的发展逐年增加[2]。现阶段羟氯喹的视网膜毒性机制尚不清楚, 目前普遍认为羟氯喹通过增加溶酶体内 pH 而抑制酶活性、以及抑制线粒体中 TLR 信号通路的方式影响光感受器及色素上皮结构[3]。由于羟氯喹与黑色素结合半衰期长的特点导致其在视网膜可以长期存在, 即使停药其视网膜毒性仍可持续数年且且视力损伤具有不可逆性[4], 因此在明显临床改变出现前发现视网膜结构改变对于指导用药极为重要。

光谱域光学相干断层扫描(SD-OCT)是目前临床常用的视网膜检查手段, 可以定量定性分析视网膜各层结构的变化, 在各类视网膜病变诊断中具有较高的意义。目前已有研究发现长期使用羟氯喹的患者视网膜各层变薄的现象, 由于羟氯喹视网膜病变的检测并无统一标准, 且更多研究集中于外层视网膜的定量分析, 针对内层视网膜的神经结构的研究相对较少, 本文将通过对内层视网膜神经节细胞复合体(ganglion cell complex, GCC)的分析进一步回顾性研究在羟氯喹视网膜病变临床前期变化进一步探究其在

临床诊断中的意义。

2. 研究对象

本研究收集了 2023~2025 年就诊于青岛大学附属医院风湿免疫科的羟氯喹使用患者 38 只眼, 根据 HCQ 的使用年限, 将患者分为两组: 服药年限 ≥ 1 且 < 5 年的低危组(低危组)、服用年限 ≥ 5 年的高危组, 以及随机收集了 33 只健康眼作为对照组。试验对照的纳入标准: 1. 对象年龄 ≥ 18 岁, < 70 岁; 2. 风湿免疫疾病诊断明确且有规律长期服用 HCQ (至少 1 年) 的患者; 3. 最佳矫正视力高于 0.8; 4. 经裂隙灯检查、动静态视野检查、激光扫描眼底照相检查无明显视网膜结构异常; 5. 经眼部检查后屈光间质无明显病理性改变, 眼部的屈光状态为稳定, 晶状体混浊度(LOCS II 分类)处于 II 级以下。排除标准: 1. 既往存在年龄相关性黄斑病变、青光眼、高度近视等其他视网膜疾病; 2. 既往眼部手术史、外伤史及其他影响视网膜结构的全身疾病, 如糖尿病、高血压、肾病等; 3. 其他潜在视网膜毒性药物服用史。

3. 方法

所有受检者双眼均接受详细的眼科检查, 包括验光、裂隙灯显微镜眼前段及眼底检查、自动视野测试、SD-OCT 及激光扫描眼底照相, 任何一眼出现视野、眼底视网膜临床改变的患者将排除队列。当双眼均符合纳入标准时, 选择双眼进行数据分析。SD-OCT 检查对黄斑区 $6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ 范围进行 3D 扫描, SD-OCT 扫描定义为内界膜高反射线至脉络膜的垂直距离图像, 当图像质量 ≥ 8 则使用该图像并记录其各指标的数值。根据糖尿病视网膜病变早期治疗研究(ETDRS)标准将黄斑区直径 1 mm 为中心凹、1~3 mm 为内圈区、3~6 mm 为外圈区, 内界膜到内丛状层(ILM-IPL)厚度表示 GCC 厚度, 分别测量黄斑中央凹、黄斑内圈颞侧、黄斑内圈上侧、黄斑内圈鼻侧、黄斑外圈颞侧、黄斑外圈上侧的 GCC 厚度以及中央凹区视网膜厚度即内界膜到外界膜(ILM-BM)的厚度。

运用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计学分析。首先将各组计量资料进行正态性检验(Shapiro-wilk 检验)和方差齐性检验(Levene 检验), 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 不符合正态分布的计量资料以中位数及四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。方差齐符合正态分布的计量资料两组间比较使用两独立样本 t 检验, 否则采用 Mann-Whitney U 非参数检验, 三组间比较采用单因素 Anova 方差分析, 否则采用 Kruskal-Wallis H 非参数检验。将 HCQ 累计剂量进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料应用 Pearson 相关性分析, 否则使用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4. 结果

对上述 7 个区域分别进行 Shapiro-Wilk 正态性检验。结果显示, 只有黄斑内圈颞侧和内圈上侧符合正态分布(Shapiro-Wilk 检验 $P > 0.05$), 其余变量至少一组不服从正态分布($P < 0.05$)。随后对满足正态分布的指标进行 Levene 方差齐性检验, 结果发现黄斑外圈颞侧厚度方差不齐($P \approx 0.047$), 其余各组间方差齐性假设成立($P > 0.05$)。依据上述结果, 当变量满足正态性和方差齐性时使用单因素方差分析(ANOVA); 否则采用非参数的 Kruskal-Wallis H 检验。在本研究中, 黄斑内圈颞侧和内圈上侧同时满足正态性和方差齐性, 故采用 ANOVA 比较三组均值; 其余变量或因分布非正态、或因方差不齐, 均采用 Kruskal-Wallis H 检验组间差异。对于描述性统计, 符合正态分布的数据以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 非正态分布数据以中位数(第 1 四分位数, 第 3 四分位数)表示。上述 7 个指标在各组的具体描述性统计值及组间比较结果汇总见下表。结果显示见表 1: 黄斑中央凹(ILM-IPL)和黄斑外圈颞侧(ILM-IPL)三组间差异有统计学意义($P = 0.0288$ 和 0.0204), 其余指标组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。低危组和高危组在各区域的神经节细胞层厚度均值较对照组轻微减少, 而高危组厚度较低危组也有减少。

Table 1. Macular sectoral comparison of GCC thickness**表 1.** 黄斑分区 GCC 厚度对比

组别	对照组(n = 33)	低危组(n = 38)	高危组(n = 38)	检验	P 值
黄斑中央凹(GCC)	65.0 (57.0, 70.8)	53.0 (46.5, 61.0)	55.0 (47.5, 61.0)	Kruskal-Wallis H 检验	0.0288
黄斑内圈颞侧(GCC)	117.3 ± 9.9	110.4 ± 7.7	112.7 ± 9.6	单因素方差分析	0.0545
黄斑内圈上侧(GCC)	127.0 ± 11.6	123.2 ± 8.0	124.3 ± 10.1	单因素方差分析	0.4582
黄斑内圈鼻侧(GCC)	120.5 (114.2, 130.0)	120.0 (115.5, 125.5)	120.0 (114.5, 127.0)	Kruskal-Wallis H 检验	0.8273
黄斑外圈颞侧(GCC)	93.5 (85.0, 99.5)	87.0 (80.5, 90.5)	87.0 (81.0, 91.5)	Kruskal-Wallis H 检验	0.0204
黄斑外圈上侧(GCC)	111.5 (104.0, 116.0)	110.0 (102.0, 114.0)	106.0 (101.0, 112.0)	Kruskal-Wallis H 检验	0.7245
黄斑中央凹(ILM-BM)	243.5 (222.8, 262.2)	231.0 (223.5, 239.0)	225.0 (213.0, 234.0)	Kruskal-Wallis H 检验	0.1504

5. 讨论

本研究以长期服用羟氯喹患者为研究对象, 利用 SD-OCT 对其神经节细胞复合体层进行定量分区研究。结果显示与健康人相比, 低危组和高危组在黄斑区的神经节细胞复合体厚度都有下降趋势, 且三个组在在黄斑内圈颞侧和内圈上侧的神经节细胞层厚度存在显著统计学差异, 这意味着随着羟氯喹药物的累积神经节细胞存在结构上的改变, 而在黄斑中央凹旁颞侧及上方区域的统计学差异特异性也符合亚洲人不同于白种人的视网膜病变特点[5] [6], 这提示内层视网膜或可作为早期视网膜改变的标志之一。

目前 American Academy of Ophthalmology (AAO) 2016 年最新指南提出 HCQ 视网膜毒性监测主要以视野检查和 SD-OCT 为基础手段[7], 必要时结合多焦视网膜电流图(mfERG)、自发荧光成像(FAF)等辅助检查。视野检查具有很强的主观性且对患者配合度要求高, 因此临床常不作为首要辅助检查。羟氯喹通过累及黄斑中央凹旁的外核层(ONL)、外丛状层(OPL)及视网膜色素上皮(RPE), 形成“牛眼征”作为临床诊断依据, 但此时视力多已出现严重且不可逆的损伤。已有研究显示停药后外层视网膜结构持续受累, 提示药物累积可造成持续损伤, 因此在明显临床症状出现前发现视网膜结构改变尤为重要[8]。临床主要以早期 HCQ 视网膜在 OCT 上表现为黄斑中心凹旁区域外核层变薄及椭圆体带、外界膜的连续性受损为主要诊断依据[9] [10], 这提示临床前期光感受器存在损伤。然而, 随着 OCT 分层分析技术的发展, 越来越多的提示视网膜内层结构改变和神经节细胞层损伤或可作为早期毒性的潜在结构学标志。

多项基于 SD-OCT 的横断面研究表明, 长期应用 HCQ 的患者在黄斑区存在不同程度的 GC-IPL 或 RNFL 厚度减薄, 且部分区域的结构变化可先于典型视野缺损出现[11] [12]。某纵向队列研究收集了五年前后羟氯喹患者黄斑平均厚度(AMT)、神经节细胞层厚度(GCLT)以及视网膜色素上皮(RPE)和外部视网膜(ExtR)的定性数据发现在临床症状前期, 视网膜内层结构在 HCQ 的 5 年药程中无明显变化[13], 但在本文中发现在黄斑中央凹旁颞侧和上方区域的神经节细胞复合体存在明显差异, 这提示视网膜早期结构改变存在区域特异性。Ko Eun Kim 等人[14]在关于不同严重程度羟氯喹视网膜病变患者的黄斑神经节细胞复合体和毛周视网膜神经纤维层厚度的研究中发现, 两种检测值变薄在严重羟氯喹视网膜病变患者中更为突出, 这表明晚期患者的视网膜内层变薄, 且由于视网膜内层变薄与较差的周边功能有显著相关性,

因此可能需要对羟氯喹视网膜病变晚期患者的视网膜内层进行谨慎评估。

从病理生理学角度推测, HCQ 相关内层视网膜改变可能来源于两方面: 一是对内层神经细胞的直接或亚临床毒性作用, 二是继发于外层功能受损的跨突触退行性改变。动物实验及体外研究提示, 氯喹类药物可通过干扰神经元内溶酶体及自噬通路, 引起轴突运输障碍和神经元死亡, 这为其对神经节细胞及其树突/轴突的潜在毒性提供了理论基础[15]。另一方面, 光感受器持续受损导致向内信息传递减少, 可引发双极细胞及神经节细胞的活动依赖性退行性改变, 表现为 GCL、IPL 及 INL 宽度的逐渐变薄[16]。因此, 本研究所观察到的内层厚度变化很可能是 HCQ 毒性早期和中期多因素共同作用的结果, 既包括直接毒性, 也包括年龄相关因素继发性跨突触退行性改变。

在检测手段方面, OCT 分层分析为观察视网膜内层微结构改变提供了无创、重复性良好的客观指标, 提示其有望作为早期筛查的补充指标。研究指出 HCQ 的累积剂量与外层视网膜厚度之间存在微弱的相关性, 这表明, 对于在定性 SD-OCT 或视野测试中没有典型中毒症状的患者, 分析黄斑亚层厚度可能有助于检测推测的 HCQ 最早中毒症状。然而, 内层厚度受年龄、屈光状态、眼轴长度及节段性血管分布等多因素影响, 且不同 OCT 设备的分层算法和测量范围存在差异; 不同研究间关于内层改变的结论尚不完全一致, 部分研究未能发现显著的 GCL 或 INL 厚度差异。这提示我们在解释内层厚度变化时应保持谨慎, 需要在严格匹配对照、标准化测量参数的前提下, 结合功能检查(如 10-2 视野、mfERG)和外层结构改变进行综合判断。

尽管近年在 HCQ 视网膜毒性的结构-功能相关性研究方面取得了一定进展, 但仍存在诸多遗留问题。第一, 目前尚缺乏大样本、前瞻性、长期随访的队列, 现有多数为横断面或回顾性研究, 难以明确内层厚度变化在时间序列上的“先后顺序”, 也不足以确定其在临床实践中作为停药或加强监测的标准。第二, 不同病种及年龄段人群对 HCQ 的敏感性存在差异, 缺乏分层分析和个体化风险预测模型。第三, 关于 HCQ 对内层视网膜的直接毒性机制研究仍然不足, 缺乏针对神经节细胞、双极细胞和无长突细胞的细胞与动物水平证据, 无法完全解释部分患者内层改变先于明显外层病变的现象。

综上所述, 本研究提示, 在尚未出现典型 HCQ 视网膜病变的早期阶段, 视网膜神经节细胞层可能存在区域特异性的定量微结构改变, 这与既往部分 OCT 分层研究结果相一致, 提示 HCQ 视网膜毒性很可能是一个由外至内的累积过程, 可能为临床医生提供更敏感的结构学指标。未来需要通过多中心、大样本、前瞻性随访研究, 结合标准化 OCT 分层测量、功能检查以及实验室机制研究, 进一步明确内层厚度变化的时间学特征及其在临床决策中的阈值意义, 从而优化 HCQ 视网膜毒性的筛查与管理策略, 最大程度降低药物相关视功能损害的风险。

声明

本研究获得青岛大学伦理委员会批准(审批号: QDFYWZLL29525), 所有研究流程均符合国际人体试验研究规范, 患者均签署知情同意书。

参考文献

- [1] 王鑫梅, 谢菡. 羟氯喹治疗系统性红斑狼疮的作用机制及疗效研究进展[J]. 山东医药, 2024, 64(26): 111-115.
- [2] Dabit, J.Y., Hocaoglu, M., Moder, K.G., Barkmeier, A.J., Smith, W.M., O'Byrne, T.J., *et al.* (2021) Risk of Hydroxychloroquine Retinopathy in the Community. *Rheumatology*, **61**, 3172-3179. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab844>
- [3] Apte, R. and Piggott, K. (2018) Hydroxychloroquine-Induced Retinal Toxicity in Systemic Lupus Erythematosus. *Indian Journal of Ophthalmology*, **66**, 1861-1862. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_899_18
- [4] Brown, R.B., Kitay, A.M., Driban, M., Zur, D., Kniestedt, C., Barthelmes, D., *et al.* (2026) Progression of Hydroxychloroquine-Induced Retinopathy after Drug Cessation. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1007/s00417-025-07037-8>

-
- [5] 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>
- [6] 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>
- [7] 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>
- [8] Pham, B.H. and Marmor, M.F. (2019) Sequential Changes in Hydroxychloroquine Retinopathy up to 20 Years after Stopping the Drug: Implications for Mild versus Severe Toxicity. *Retina*, **39**, 492-501. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002408>
- [9] Salameh, N., Doumit, C.A., Jalkh, E. and Nehme, J. (2024) Association between Hydroxychloroquine Intake and Damage to the Outer Nuclear Layer in Eyes without Manifest Retinal Toxicity. *BMC Ophthalmology*, **24**, Article No. 414. <https://doi.org/10.1186/s12886-024-03684-3>
- [10] Matar, K., Talcott, K.E., Ugwuegbu, O., Hu, M., Srivastava, S.K., Reese, J.L., *et al.* (2025) Longitudinal Ellipsoid Zone Dynamics during Hydroxychloroquine Use. *Journal of Personalized Medicine*, **15**, Article 416. <https://doi.org/10.3390/jpm15090416>
- [11] Bulut, M., Erol, M.K., Toslak, D., Akidan, M., Başar, E.K. and Çay, H.F. (2018) A New Objective Parameter in Hydroxychloroquine-Induced Retinal Toxicity Screening Test: Macular Retinal Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness. *Archives of Rheumatology*, **33**, 52-58. <https://doi.org/10.5606/archrheumatol.2018.6327>
- [12] Sonalcan, V., Çakir, B., Özkan Aksoy, N., Özata Gündoğdu, K., Türkoğlu Şen, E.B. and Alagöz, G. (2024) The Assessment of Structural and Functional Test Results for Early Detection of Hydroxychloroquine Macular Toxicity. *International Ophthalmology*, **44**, Article No. 370. <https://doi.org/10.1007/s10792-024-03296-2>
- [13] Martín-Iglesias, D., Artaraz, J., Fonollosa, A., Ugarte, A., Arteagabeitia, A. and Ruiz-Irastorza, G. (2019) Evolution of Retinal Changes Measured by Optical Coherence Tomography in the Assessment of Hydroxychloroquine Ocular Safety in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **28**, 555-559. <https://doi.org/10.1177/0961203319829826>
- [14] Kim, K.E., Kim, Y.H., Kim, J. and Ahn, S.J. (2023) Macular Ganglion Cell Complex and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thicknesses in Hydroxychloroquine Retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, **245**, 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.07.028>
- [15] Edelstein, C.L., Venkatachalam, M.A. and Dong, Z. (2020) Autophagy Inhibition by Chloroquine and Hydroxychloroquine Could Adversely Affect Acute Kidney Injury and Other Organ Injury in Critically Ill Patients with Covid-19. *Kidney International*, **98**, 234-235. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.001>
- [16] Garcia-Ayuso, D., Di Pierdomenico, J., Agudo-Barriuso, M., Vidal-Sanz, M. and Villegas-Pérez, M. (2018) Retinal Remodeling Following Photoreceptor Degeneration Causes Retinal Ganglion Cell Death. *Neural Regeneration Research*, **13**, 1885-1886. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.239436>