

类风湿关节炎患者长期服用硫酸羟氯喹出现视网膜黄斑的案例分享

赵佳辉, 殷艳红

黑龙江省中医医院风湿科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2025年1月10日; 发布日期: 2025年1月21日

摘要

硫酸羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)广泛应用于自身免疫性结缔组织疾病, 是治疗类风湿性关节炎常用药物, 硫酸羟氯喹具有抗疟、免疫调节、抗病毒等作用, 它通过多种方式发挥免疫抑制作用, 比如通过抑制内溶酶体、控制炎症因子的释放等方式。硫酸羟氯喹广泛地应用于临床中, 不仅能够控制病情, 而且还能够极大地降低糖皮质激素的使用量, 从而降低患者的复发频率, 其临床效果较好。

关键词

硫酸羟氯喹, 类风湿性关节炎, 不良反应, 视网膜黄斑

Patients with Rheumatoid Arthritis Who Take Hydroxychloroquine for a Long Time Have Retinal Macular Cases to Share

Jiahui Zhao, Yanhong Yin

Rheumatology Department of Heilongjiang Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 16th, 2024; accepted: Jan. 10th, 2025; published: Jan. 21st, 2025

Abstract

Hydroxychloroquine sulfate (HCQ) is widely used in autoimmune connective tissue diseases and is a commonly prescribed drug for rheumatoid arthritis. Hydroxychloroquine sulfate has antimalarial, immunomodulatory, and antiviral effects. It exerts immunosuppressive effects through various mechanisms, such as inhibiting lysosomes and controlling the release of inflammatory factors.

文章引用: 赵佳辉, 殷艳红. 类风湿关节炎患者长期服用硫酸羟氯喹出现视网膜黄斑的案例分享[J]. 中医学, 2025, 14(1): 207-210. DOI: 10.12677/tcm.2025.141032

Hydroxychloroquine sulfate is extensively applied in clinical practice, not only for controlling the disease but also for significantly reducing the dosage of glucocorticoids, thereby lowering the recurrence rate of patients, its clinical efficacy is relatively good.

Keywords

Hydroxychloroquine, Rheumatoid Arthritis, Adverse Reaction, Macula Lutea

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. 病情发展史简介

患者, 男性, 63 岁, 已婚。(2018 年 5 月 4 日)该患者双膝、双肘关节反复疼痛 3 月, 同时伴有双手关节肿胀、晨僵、口干眼干、怕风怕冷, 偶有心悸、胸闷。既往史: 类风湿性关节炎 1 年。查体: 双膝、双肘关节皮温增高, 关节肿胀, 关节压痛(+)、叩击痛(+), 关节活动受限, 浮髌实验(+)。相关辅助检查: 抗链球菌溶血素 O (ASO): 88.50 IU/mL; C 反应蛋白(CRP) 6.01 mg/L; 类风湿因子(RF) 781.00 IU/mL, 抗环瓜氨酸肽抗体(CCP) 33.90 IU/mL ↑。凝血常规: 纤维蛋白原: 4.36 g/L。血沉(ESR) 44 mm/h。血常规: 血小板 $359 \times 10^9/L$ 。生化检查: 总胆固醇 6.83 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇 4.41 mmol/L, 尿素 10.54 mmol/L, 胱抑素 C 3.87 mg/L。门诊中医诊断为: 痛痹(风寒湿痹); 西医诊断: 类风湿性关节炎。治疗: 根据患者病情予以对症治疗, 行中医针灸、中频脉冲电治疗、中药热奄包、穴位贴等中医治疗。改善骨细胞代谢: 注射用骨瓜提取物/益骨泰 50 mg, 调节免疫: 注射用红花黄色素/上善 150 mg, 抗炎止痛: 洛索洛芬钠片/乐松 60 mg, 日三次口服, 慢作用风湿药: 硫酸羟氯喹/纷乐 0.2 g, 日二次口服。患者住院 14 天后, 嘱患者住院 14 天后出院, 嘱咐患者继续口服慢作用风湿药物: 硫酸羟氯喹/纷乐 0.2 g, 每日二次, 1 个月后定期复查。

(2021 年 10 月 9 日)患者因“左手指、肘, 双腕关节肿痛, 活动度受限 5 月”入院。伴晨僵, 乏力、倦怠, 怕风怕冷, 口干眼干, 左踝、膝、腰椎关节不适, 偶有右下肢麻木, 偶有心悸、胸闷、阵发性胸前区疼痛。门诊以中医诊断: 痛痹, 风寒湿痹; 西医诊断: 类风湿性关节炎收入院治疗。舌暗, 苔白, 脉沉细。查体: 左手指、肘, 双手腕关节皮温正常, 关节肿胀(+), 关节压痛(++)、叩击痛(+), 关节活动明显受限。相关实验室检查: 抗核抗体主要核型滴度: 1:320, 类风湿因子(RF) 926.00 IU/mL, 抗环瓜氨酸肽抗体(CCP) > 500 IU/mL, 抗链球菌溶血素 O (ASO) 70.80 IU/mL, C 反应蛋白(CRP) 3.10 mg/L。凝血常规: D 二聚体: 2.18 mg/L, 纤维蛋白原: 4.98 g/L。血常规: 血小板 $334 \times 10^9/L$ ↑, 血沉(ESR) 33 mm/h ↑。腕关节 X 线: 右侧第 2 掌骨体外生骨疣, 钩骨旁异常密度影, 考虑金属异物。其余检查未见明显异常。根据患者病情予以对症治疗, 中医针灸、中频脉冲电治疗、中药热奄包、穴位贴敷等治疗。活血化淤: 骨红注射液 15 ml, 改善骨细胞代谢: 益骨注射液 50 mg, 调节免疫: 薄芝糖肽注射液/赛升 4 ml, 抗炎止痛: 洛索洛芬钠片/乐松 60 mg, 日三次口服, 慢作用风湿药物: 硫酸羟氯喹/纷乐 0.2 g, 日二次口服, 祛风湿, 通经络: 尪痹片: 2 g, 日三次, 中药汤剂予以祛风通络, 散寒除湿治疗。患者住院 14 天后出院, 嘱咐患者继续口服慢作用风湿药物: 硫酸羟氯喹/纷乐 0.2 g, 每日二次; 祛风湿, 通经络: 尪痹片: 2 g, 每日三次, 1 个月后门诊复查。半年后硫酸羟氯喹/纷乐改为 0.2 g, 每日两次口服。

(2023 年 4 月 2 日)患者自述近日眼痛, 视物逐渐模糊, 聚焦困难, 视野缺损症状逐渐加重, 于是就

诊于哈尔滨医科大学第一附属医院眼科进行检查, 经过询问病史, 患者既往史: 类风湿性关节炎 7 年, 口服硫酸羟氯喹/纷乐 0.1 g, 日二次口服。否认高血压及糖尿病相关并发症疾病史, 否认近期眼部外伤病史, 否认近期口服影响视力的药物。查体: 右眼: 视力: 0.2。晶状体: 混浊, 玻璃体: 混浊, 眼底: 黄斑区可见金箔样反光, 视网膜增殖膜, 眼压: 16 mmHg。左眼: 视力: 0.4, 晶状体: 人工晶体在位, 玻璃体: 混浊, 眼底: 网膜略增厚, 眼压: 17 mmHg。辅助检查: OCT (哈医大第一附属医院 2023-4-2) 右眼视网膜脉络膜反射增强, 黄斑区自发荧光减弱, 外界膜及感光细胞层断裂, 黄斑区中心凹隐见, 右眼黄斑前膜。左眼网膜下积液, 网膜略增厚。建议: 立即停药(硫酸羟氯喹/纷乐), 进一步风湿免疫科就诊, 进一步对患者进行详细的疾病学调查, 及时追踪随访及预后。本案例已获患者知情同意, 病历信息已被匿名化处理, 本研究成果用于论文发表, 不会泄露患者个人隐私以及疾病以外的相关信息。

2. 不良反应的分析与讨论

硫酸羟氯喹被广泛地应用到各种风湿免疫性疾病, 在治疗的过程中不可避免地会出现许多不良反应, 比如表现在消化系统, 就会出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状; 表现在皮肤, 一般会有皮肤色素沉着、皮肤瘙痒、皮疹等症状; 表现在眼部, 则会出现角膜病变、晶状体混浊和视网膜病变等, 其中视网膜病变是最严重的不良反应之一。患者早期的临床表现有视力下降, 旁中心暗点和黄斑细小点状色素斑点, 随后出现视物模糊, 光学相干断层扫描显示眼底出现较特征性的“牛眼样”黄斑病变。有文献记载: 视网膜受损最先表现为黄斑前病变, 随即出现视野改变或视野缺失, 继续用药出现色素脱失区, 形成比较有特征的“公牛眼”损害[1]。

硫酸羟氯喹的给药的年限、累计剂量会不同程度的对视网膜造成影响, 根据 2016 年美国眼科学会最新指南指出, 服用硫酸羟氯喹 20 年及以上, 眼部发生病变的概率达到 20%。服药 10 年及以上的患者, 眼部发生病变的概率接近 2%, 服药 5 年及以上的患者, 眼部发生病变的概率接近 1% [2] [3], 由于个体存在差异性, 部分视网膜病变的患者在停药之后, 视力能够逐渐恢复, 也有一部分患者停药之后, 病情依然持续进展。

相关数据显示, 口服硫酸羟氯喹半年内, 出现因为药物的副作用而发生停药的现象较少[4]。一般来说, 每日最大剂量(>400 mg/d 或 6.5 mg/kg), 累计剂量不超过 1 kg, 疗程小于 5 年之内, 患者能够很好的耐受, 但是在长期给药过程中, 仍然可引起严重的不良反应。比如用药时间>5~7 年或累积量 >1 kg, 药物毒性反应比例接近 1%, 并且随着用药时间延长, 像肥胖的患者、瘦弱的老年患者、有肝肾功能损害的患者、伴随其他基础疾病的患者等在服用硫酸羟氯喹时, 也会加剧眼毒性反应[5]。根据患者的安全性, 该剂量可持续数周或数月, 长期维持治疗, 可用较小剂量。有文献记载, 高剂量或高剂量累积的羟氯喹不仅会抑制溶酶体活性, 而且会引起体内中的 pH 值升高, 进而导致更多的不良反应[6]。

目前, 硫酸羟氯喹对视网膜损害的病理机制尚不明确。有研究分析, 硫酸羟氯喹在眼部组织浓度较高, 能够与黑色素强烈结合以此来破坏溶酶体, 药物容易残留在含黑色素丰富的机体中, 比如皮肤和眼睛[7] [8]。另外, 硫酸羟氯喹对视网膜色素上皮细胞的代谢功能也有一定的影响, 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[9]。

3. 结论

本文通过对类风湿性关节炎患者长期口服硫酸羟氯喹/纷乐的不良反应(视网膜黄斑病变)分析得出, 硫酸羟氯喹对视网膜黄斑的损害不可估量, 甚至不可逆。临床患者一旦出现眼毒性反应, 应当立即停药, 及时去风湿免疫科就诊, 对于病因不明确的眼科疾病患者, 详细询问病史, 找出病因, 对症治疗。

从临床疗效、安全性、依从性来说, 硫酸羟氯喹对于类风湿性关节炎患者控制病情还是很有效果的,

只是眼部损害这个不良反应会影响其在临床的长期应用, 因此临床使用羟氯喹治疗过程中, 一定要叮嘱患者定期评估视功能, 让患者每隔 1 年进行一次眼底检查, 尤其在硫酸羟氯喹治疗 5 年后, 每隔半年要进行一次眼底的筛查, 确保患者在一定期限内使用药物能足够的安全和有效。

虽然大部分患者缓解眼部症状通过停药或者其他对症治疗又或者手术治疗, 但是仍然有一部分患者眼部的症状在进行性加重, 未来应着眼于研发硫酸羟氯喹更多的生物调节途径, 改善药物的眼毒性反应, 打开中西医结合治疗的思路, 科普相关药物不良反应的知识, 减轻患者痛苦, 改善预后。

参考文献

- [1] 赵慧霞, 王彩虹, 罗静, 等. 羟氯喹在系统性红斑狼疮治疗中的研究进展[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(7): 920-921.
- [2] Salu, P., Uvijls, A., van den Brande, P. and Leroy, B.P. (2010) 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. *Documenta Ophthalmologica*, **120**, 251-264. <https://doi.org/10.1007/s10633-010-9220-7>
- [3] Mititelu, M., Wong, B.J., Brenner, M., Bryar, P.J., Jampol, L.M. and Fawzi, A.A. (2013) Progression of Hydroxychloroquine Toxic Effects after Drug Therapy Cessation: New Evidence from Multimodal Imaging. *JAMA Ophthalmology*, **131**, 1187-1197. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4244>
- [4] Mittal, N., Sharma, A., Jose, V., Mittal, R., Wanchu, A. and Bamberg, P. (2010) Causes of DMARD Withdrawal Following ADR within 6 Months of Initiation among Indian Rheumatoid Arthritis Patients. *Rheumatology International*, **32**, 743-748. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1646-4>
- [5] Schraermeyer, U., Peters, S., Thumann, G., Kociok, N. and Heimann, K. (1999) Melanin Granules of Retinal Pigment Epithelium Are Connected with the Lysosomal Degradation Pathway. *Experimental Eye Research*, **68**, 237-245. <https://doi.org/10.1006/exer.1998.0596>
- [6] 韩晓晓, 邓国民. 氯喹及羟氯喹在风湿性自身免疫病中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(4): 10-13, 17.
- [7] Sundelin, S.P. and Terman, A. (2002) Different Effects of Chloroquine and Hydroxychloroquine on Lysosomal Function in Cultured Retinal Pigment Epithelial Cells. *APMIS*, **110**, 481-489. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2002.100606.x>
- [8] Marmor, M.F., Kellner, U., Lai, T.Y.Y., Lyons, J.S. and Mieler, W.F. (2011) Revised Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. *Ophthalmology*, **118**, 415-422. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.11.017>
- [9] Lee, W.J., Ko, M. and Lee, B.R. (2011) Hydroxychloroquine Retinopathy Combined with Retinal Pigment Epithelium Detachment. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, **31**, 144-147. <https://doi.org/10.3109/15569527.2011.627076>