·临床研究·

应用 OCTA 评估羟氯喹对黄斑区视网膜微循环的影响

于 婷,刘加勇,姜海涛

引用:于婷,刘加勇,姜海涛. 应用 OCTA 评估羟氯喹对黄斑区视网膜微循环的影响. 国际眼科杂志, 2026, 26(12):2192-2197.

作者单位:(222000)中国江苏省连云港市第一人民医院眼科
作者简介:于婷,毕业于南京中医药大学,本科,初级眼科技师,眼科特检组组长,研究方向:眼科特检、眼视光学。
通讯作者:姜海涛,毕业于哈尔滨医科大学,本科,主任医师,主任,研究方向:眼底病. junght909@sina.com
收稿日期:2026-07-07 修回日期:2026-10-21

摘要

目的:应用光学相干断层扫描血管成像(OCTA),分析服用羟氯喹(HCQ)患者黄斑区视网膜微循环的变化特征,探讨 OCTA 在 HCQ 相关视网膜毒性早期筛查中的应用价值。

方法:本研究为回顾性病例对照研究。收集 2025 年 1 月至 2026 年 3 月在连云港市第一人民医院就诊的风湿免疫性疾病患者(病例组)。这些患者均规律服用 HCQ,且眼底检查未发现明显器质性异常。另收集年龄、性别等人口学特征相匹配的健康受检者作为对照组(A 组)。病例组按 HCQ 服药时长分为 2 组:服药时长<5 a(B 组)、服药时长≥5 a(C 组)。所有参与者均行最佳矫正视力(BCVA)、频域光相干断层扫描(SD-OCT)、视野及眼底检查。通过 OCTA 测量黄斑中心 6 mm×6 mm 范围内各区域(中心凹、中心凹旁及中心凹周围)视网膜浅层毛细血管丛(SCP)血流密度、深层毛细血管丛(DCP)血流密度及黄斑中心凹无血管区(FAZ)面积、周长、血流密度及外层血流面积(flow area)并进行三组的比较。分析病例组视网膜各区域血流密度与 HCQ 服药时长的相关性。

结果:本研究共纳入 60 例参与者,平均年龄 43.53±9.67 岁,其中男 8 例,女 52 例。A 组 19 例(平均年龄 43.74±10.64 岁,男 3 例,女 16 例),B 组 19 例(平均年龄 43.74±12.70 岁,男 3 例,女 16 例),C 组 22 例(平均年龄 43.82±6.84 岁,男 2 例,女 20 例)。C 组黄斑区视网膜 DCP 血流密度较 A 组显著降低(均 $P<0.05$);三组间 SCP 血流密度比较无差异(均 $P>0.05$);服用 HCQ 患者视网膜各区域(整体、上半区、下半区、中心凹、中心凹旁、中心凹周围)DCP 血流密度与 HCQ 服药时长呈负相关($r_s=-0.176$、-0.219、-0.184、-0.317、-0.436、-0.259,均 $P<0.05$)。

结论:OCTA 可检测到长期服用 HCQ 的风湿免疫性疾病患者黄斑区 DCP 血流密度降低,该指标与服药时长呈负相关,提示 OCTA 有潜力成为 HCQ 视网膜毒性早期筛查的补充工具。

关键词:羟氯喹;羟氯喹视网膜病变;光学相干断层扫描血管成像(OCTA);视网膜血流密度
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.12.20

Application of OCTA in evaluating the effects of hydroxychloroquine on macular retinal microcirculation

Yu Ting, Liu Jiayong, Jiang Haitao

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Jiang Haitao. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China. junght909@sina.com
Received:2026-07-07 Accepted:2026-10-21

Abstract

• AIM: To assess macular retinal microcirculatory changes in patients receiving hydroxychloroquine (HCQ) using optical coherence tomography angiography (OCTA) and to explore the potential value of OCTA for early screening of HCQ-related retinal toxicity.

• METHODS: This was a retrospective case-control study. Patients with rheumatic autoimmune diseases who were regularly taking HCQ and had no obvious organic abnormalities on fundus examination were enrolled as the case group from January 2025 to March 2026 at the First People's Hospital of Lianyungang. Healthy participants matched for age, sex and other demographic characteristics were recruited as the control group (Group A). The case group was further divided into two subgroups according to HCQ treatment duration: duration <5 y (Group B) and duration ≥5 y (Group C). All participants underwent best-corrected visual acuity (BCVA), spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), visual field and fundus examinations. OCTA was adopted to measure vessel density of the superficial capillary plexus (SCP) and deep capillary plexus (DCP), as well as the area, perimeter, vessel density and outer flow area of the foveal avascular zone (FAZ) in each region (fovea, parafovea and perifovea) within the 6 mm×6 mm macular scan area. The above parameters were compared among the three groups. The correlations between regional retinal vessel density and HCQ treatment duration in the case group were analyzed.

• RESULTS: Totally 60 participants (8 males and 52 females) were enrolled in this study, with a mean age of 43.53±9.67 y. Group A consisted of 19 participants (mean age 43.74±10.64 y; 3 males, 16 females), Group B consisted of 19 participants (mean age 43.74±12.70 y; 3 males, 16 females), and Group C consisted of 22 participants (mean age 43.82±6.84 y; 2 males, 20 females). Macular DCP vessel density was significantly

lower in Group C than in Group A ($P<0.05$). SCP vessel density did not differ significantly among the three groups (all $P>0.05$). Regional DCP vessel density in the whole area, superior hemifield, inferior hemifield, fovea, parafovea, and perifovea was negatively correlated with HCQ treatment duration in HCQ-treated patients (r_s = -0.176, -0.219, -0.184, -0.317, -0.436, -0.259, respectively; all $P<0.05$).

• CONCLUSIONS: OCTA can detect decreased macular DCP vessel density in patients with rheumatic autoimmune diseases receiving long-term HCQ. DCP vessel density is negatively correlated with treatment duration, suggesting that OCTA has the potential to be an adjunctive tool for screening HCQ-related retinal toxicity.

• KEYWORDS: hydroxychloroquine; hydroxychloroquine retinopathy; optical coherence tomography angiography (OCTA); retinal vessel density

Citation: Yu T, Liu JY, Jiang HT. Application of OCTA in evaluating the effects of hydroxychloroquine on macular retinal microcirculation. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(12): 2192-2197.

0 引言

羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)是治疗系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)等自身免疫性疾病的一线药物,凭借疗效稳定、安全性良好的优势广泛应用于临床,同时亦可用于感染性疾病、肿瘤及部分皮肤疾病的辅助治疗[1-2]。但其长期应用可诱发不可逆的药物性视网膜损伤,是临床随访管理的重点。HCQ 视网膜病变早期症状隐匿,缺乏典型临床表现。随着病情进展,患者可出现外层视网膜结构损伤,光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可见外核层变薄(outer nuclear layer, ONL)、椭圆体带(ellipsoid zone, EZ)中断等特征性改变,眼底自发荧光、多焦视网膜电图及视野检查亦可出现异常,晚期常发生不可逆视力损害,严重影响患者生活质量[3-6]。美国眼科学会指南指出,HCQ 累积剂量与用药时长是视网膜毒性的关键危险因素,用药 20 a 以上患者病变风险显著升高。视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)及外界膜(outerlimiting membrane, ELM)完整性破坏是病变进展的重要预测因素,且结构损伤发生后即使停药,病变仍可能持续进展[6-8]。因此,HCQ 视网膜毒性的早期筛查与预警,对避免不可逆视功能损伤具有重要临床意义。目前临床主要依靠眼底检查、OCT、视野及电生理检查开展常规筛查,其中 OCT 是国际公认的核心监测手段,可清晰显示外层视网膜微细结构异常[9-11]。然而,现有结构影像学指标多在视功能损伤出现后才发生明显改变,早期表现不典型,易造成诊断滞后。

光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)可无创、定量评估视网膜各层微循环血流密度与血管形态,为早期微血管损伤评估提供了新的技术手段[12-13]。已有研究表明 HCQ 视网膜病变伴随视网膜毛细血管灌注异常,提示微循环障碍参与疾病发生与发展[14-19]。但现有研究多为小样本横断面研究,OCTA 微循环参数与 HCQ 用药时长、累积剂量及视功能损害的量化关系尚不明确,其早期筛查效能仍存在争议。为此,本研究通过对比长期 HCQ 用药患者与健康人群的黄斑 OCTA 指标,结合临床用药资料及传统视功能检测结果,分析 HCQ 用药人群视网膜微循环的变化特征,探讨 OCTA 用于 HCQ 视网膜早期毒性评估与监测的可行性,以期为 HCQ 用药者的临床随访管理提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究为回顾性病例对照研究。收集 2025 年 1 月至 2026 年 3 月在连云港市第一人民医院就诊的风湿免疫性疾病患者(病例组)。同时,选取年龄、性别等人口学特征相匹配的健康受检者作为对照组(A 组)。所有参与者均选取右眼数据进行统计学分析。病例组均有明确 HCQ 用药史,且眼底检查未见明显异常。根据 HCQ 服药时长将病例组分为 2 组,服药时长<5 a(B 组)和服药时长≥5 a(C 组)。病例组纳入标准:(1)确诊为风湿免疫性疾病(如 SLE、RA 等),且有明确 HCQ 服药史;(2)年龄 20-60 岁;(3)眼底及视野检查未提示 HCQ 视网膜病变;(4)最佳矫正视力(BCVA)≥0.6;(5)-6.00 D≤等效球镜度≤+2.00 D;(6)无其他眼部器质性疾病(如青光眼、糖尿病视网膜病变等)或眼部手术史。排除标准:(1)OCT 提示外层明显变薄或诊断为氯喹(CQ)/HCQ 视网膜/脉络膜病变;(2)等效球镜度>+2.00 D 或<-6.00 D;(3)有其他眼底病或眼部手术史;(4)伴有其他严重全身性疾病(如糖尿病、高血压等);(5)无法配合完成眼科各项检查。健康对照组纳入标准:(1)无风湿免疫性疾病,无 HCQ、CQ 服药史;(2)年龄 20-60 岁;(3)眼底及视野检查未见异常;(4)最佳矫正视力(BCVA)≥0.6;(5)-6.00 D≤等效球镜度≤+2.00 D;(6)无其他眼部器质性疾病(如青光眼、糖尿病视网膜病变等)或眼部手术史;(7)无其他严重全身性疾病(如糖尿病、高血压等);(8)能配合完成各项眼科检查。本研究取得医学伦理委员会审查批准(批准号:LW-20260414001),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般检查 所有参与者均进行视力、验光、眼压、裂隙灯显微镜、视野和眼底检查。使用自动电脑验光仪验光,使用标准对数视力表进行视力检查并插片验光,获取 BCVA,使用非接触眼压计测量眼压,使用裂隙灯显微镜检查受检者眼前节情况,使用全自动视野计检查受检者视野情况,使用超广角激光扫描检眼镜进行眼底检查,同一受检者的所有检查均由同一位经验丰富的眼科医师完成。

1.2.2 黄斑区视网膜血流密度检测 采用频域光相干断层扫描(SD-OCT)(RTVue)检测黄斑区视网膜血流密度(FD),选择 HD Angio Retina 6 mm×6 mm 扫描程序,测量黄斑区6 mm范围内视网膜血流密度。设备软件自带数据分析系统,报告提供黄斑中心凹(1 mm)、中心凹旁(1-3 mm)及中心凹周围(3-6 mm)区域内,视网膜浅层与深层毛细血管的血流密度数据,包含整体视网膜血流密度,以及上方、颞侧、下方、鼻侧各分区血流密度;同时可获取黄斑中心凹无血管区(FAZ)的面积、周长、FD,以及外层视网膜血流面积(flow area)。其中,FD 是围绕 FAZ 的 300 μm宽度环的全视网膜血管密度(%),通过将血管像素数量除以像素总数乘以 100%来计算;视网膜血流面积均以黄斑区 3.142 mm^2 的标准圆形区域为测量基准。图

像纳入标准:信号强度≥65 dB、图像质量≥6/10,无明显运动伪影;排除低质量图像。本研究使用设备配套软件的自动分割算法,对视网膜浅层毛细血管丛(SCP)、深层毛细血管丛(DCP)及内、外层视网膜进行标准化自动分层,分层边界界定如下:SCP:内界膜(ILM)至内丛状层(IPL)-10 μm;DCP:IPL-10 μm 至外丛状层(OPL)+10 μm;内层视网膜(IRL):ILM 至 IPL;外层视网膜(ORL):OPL+10 μm至 Bruch 膜(BRM)-10 μm;全层视网膜(FRL):ILM 至 RPE;脉络膜:BRM-10 μm 至 BRM+30 μm。若自动分层存在偏差,由专业医师手动修正分层边界后再行数据分析。

统计学分析:采用统计学软件 SPSS 27.0 进行数据分析。计量资料先进行 Shapiro-Wilk 正态性检验,并经 Levene 检验进行方差齐性检验。符合正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用 LSD-t 检验。两组间比较采用独立样本 t 检验。采用 Spearman 秩相关分析服用 HCQ 患者视网膜血流密度与服药时长的相关性。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入 60 例参与者,平均年龄 43.53±9.67 岁,其中男 8 例,女 52 例;BCVA 为 0.11±0.09,眼压 17.22±2.82 mmHg,SD-OCT、视野及眼底检查均未见明显异常。A 组 19 例,B 组 19 例,C 组 22 例。病例组 HCQ 平均累积剂量 724.26±558.94 g,平均服药时长 5.17±3.79 a。病例组中,SLE 患者 19 例、RA 患者 10 例、干燥综合征患者 10 例及白塞病患者 2 例。三组参与者年龄、性别、BCVA、眼压比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),服药时长比较差异具有统计学意义($P<0.001$),见表 1。

2.2 黄斑区视网膜血流密度 在 SCP 血流密度方面,三组参与者黄斑中心凹、中心凹旁及中心凹周围不同区域内血流密度比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2。在 DCP 血流密度方面,三组参与者所有检测指标整体比较差异有统计学意义($P<0.05$);与 A 组比较,C 组全部检测指标均显著降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),是三组间差异最为显著的两组;B 组与 C 组仅在中心凹旁及中心凹周围两项指标上存在显著差异(均 $P<0.05$),其余指标间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。A 组与 B 组整体差异较小,仅中心凹旁指标存在差异($P<0.05$),其余指标间差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 3。B 组与 C 组患者的代表性 OCTA 图像分别见图 1、2。

2.3 FAZ 和血流面积 在 FAZ 相关指标上,三组参与者的 FAZ 面积、周长及 FD 比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。与 A 组、B 组比较,C 组外层视网膜血流面积显著降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);A 组与 B 组比较,所有指标差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 4。

2.4 HCQ 服药患者视网膜各区域 DCP 血流密度与服药时长的相关性 HCQ 服药患者视网膜各区域(整体、上半区、下半区、中心凹、中心凹旁、中心凹周围)DCP 血流密度与 HCQ 服药时长呈负相关($r_s=-0.176$、-0.219、-0.184、-0.317、-0.436、-0.259,均 $P<0.05$),见图 3。

表 1 三组参与者基线资料比较

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/女,例)	BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	服药时长($\bar{x}\pm s$,a)
A 组	19	43.74±10.64	3/16	0.08±0.09	17.01±3.08	
B 组	19	43.74±12.70	3/16	0.12±0.10	17.40±2.79	2.05±1.18
C 组	22	43.82±6.84	2/20	0.14±0.09	17.25±2.72	7.86±2.49
$F/\chi^2/t$		0.410	0.421	2.601	0.092	126.688
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.001

注:A 组为健康对照组;B 组服药时长<5 a;C 组服药时长≥5 a。

表 2 三组参与者 SCP 血流密度比较 ($\bar{x}\pm s$,%)

组别	例数	整体	上半区	下半区	中心凹	中心凹旁	中心凹周围
A 组	19	50.13±2.86	50.12±2.63	50.07±2.12	16.85±4.36	49.45±2.93	50.50±2.83
B 组	19	50.10±4.50	50.95±4.12	49.81±4.51	16.87±5.50	52.50±6.11	50.97±4.33
C 组	22	49.75±1.91	49.05±2.51	49.74±2.27	17.43±4.30	51.34±3.93	50.29±2.45
F		0.093	1.896	0.062	0.100	2.230	0.233
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:A 组为健康对照组;B 组服药时长<5 a;C 组服药时长≥5 a。

表 3 三组参与者 DCP 血流密度比较 ($\bar{x}\pm s$,%)

组别	例数	整体	上半区	下半区	中心凹	中心凹旁	中心凹周围
A 组	19	50.72±3.20	51.12±3.63	50.78±2.90	31.58±2.94	52.49±4.39	50.99±3.43
B 组	19	49.64±4.51	50.34±4.58	48.98±4.69	30.66±8.47	55.57±3.85[a]	50.87±4.95
C 组	22	47.23±5.26[a]	47.57±4.96[a]	46.90±5.47[a]	25.29±9.14[a]	49.68±3.66[a,c]	47.10±5.74[a,c]
F		3.323	3.650	3.756	4.299	11.266	4.334
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:A 组为健康对照组;B 组服药时长<5 a;C 组服药时长≥5 a;[a]$P<0.05$ *vs* A 组;[c]$P<0.05$ *vs* B 组。

表 4 三组参与者 FAZ 面积、周长、FD 和血流面积比较 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	FAZ 面积(mm^2)	FAZ 周长(mm)	FD(%)	血流面积(mm^2)
A 组	19	0.34±0.11	2.19±0.44	56.05±4.40	1.01±0.33
B 组	19	0.34±0.11	2.22±0.41	55.00±3.79	1.01±0.36
C 组	22	0.35±0.11	2.21±0.40	55.82±2.96	0.79±0.33[a,c]
F		0.052	0.083	0.283	2.698
P		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注:A 组为健康对照组;B 组服药时长<5 a;C 组服药时长≥5 a;[a]*P*<0.05 *vs* A 组;[c]*P*<0.05 *vs* B 组。

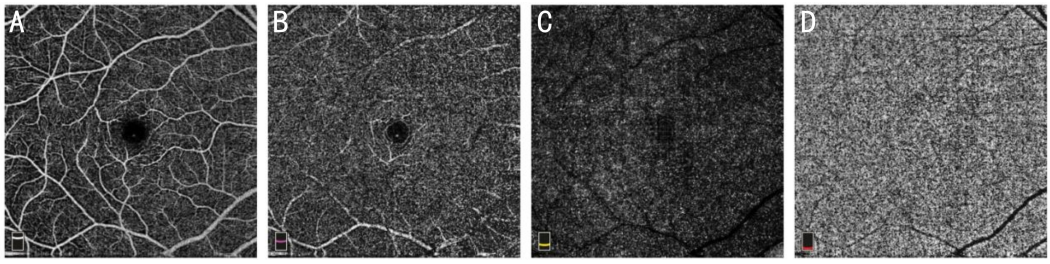


图 1 HCQ 服药<5 a 患者各层血流密度图 A:浅层;B:深层;C:外层;D:脉络膜毛细血管层。

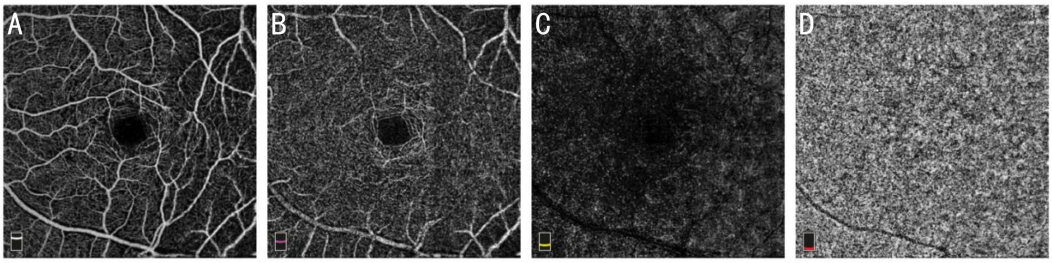


图 2 HCQ 服药≥5 a 患者各层血流密度图 A:浅层;B:深层;C:外层;D:脉络膜毛细血管层。

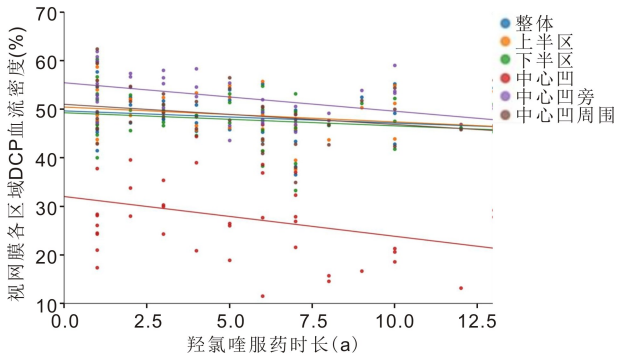


图 3 服用 HCQ 患者视网膜各区域 DCP 血流密度与 HCQ 服药时长的散点图 服用 HCQ 患者视网膜各区域(整体、上半区、下半区、中心凹、中心凹旁、中心凹周围)DCP 血流密度与 HCQ 服药时长呈负相关(r_s=−0.176、−0.219、−0.184、−0.317、−0.436、−0.259,均 *P*<0.05)。

3 讨论

HCQ 作为治疗 SLE、RA 等自身免疫性疾病的一线药物,其长期使用导致的不可逆视网膜毒性,是临床重点关注的用药安全问题。传统的筛查方法(如 OCT、mfERG 及视野检查等)通常在病变已造成明显的功能或结构损伤之后,才能够检测出异常,而 OCTA 作为一种先进的、无创的三维成像技术,可定量评估视网膜及脉络膜各层微血管精细结构。本研究应用 OCTA 技术,系统评估长期服用 HCQ 患者的视网膜微循环改变,探索可识别 HCQ 早期视网膜毒性的影像学指标,为视网膜损伤的早期识别与临床干预提供参考,以期降低发生不可逆视功能损害的风险。

本研究结果显示,与健康对照组相比,服用 HCQ 超过 5 a 的患者黄斑区视网膜 DCP 血流密度显著降低,且与 HCQ 服药时长呈负相关。该结果与多项既往研究结论一致,Bulut 等[14]、Ferreira 等[16]、Forte 等[17]、Bayuk 等[20]国外学者的研究明确指出,用药超过 5 a 的患者视网膜毛细血管血管密度显著降低。同样,国内学者包露露等[21]、毕萌等[22]也认为高风险患者(HCQ 服用时间≥5 a)的视网膜血流密度较健康对照组降低,从侧面佐证 OCTA 监测黄斑血流参数在 HCQ 视网膜毒性评估中的参考意义。目前,HCQ 视网膜病变的发病机制尚不明确。既往研究表明,HCQ 可特异性结合 RPE 细胞内的黑色素颗粒,长期蓄积会干扰 RPE 的代谢与营养支持,进而损伤光感受器及外核层,破坏视网膜生理功能[23-24]。结合本研究结果推断,HCQ 蓄积引发的细胞代谢紊乱与凋亡,可造成视网膜毛细血管稀疏、灌注降低。随着用药时间延长,药物毒性持续累积,细胞损伤与微循环障碍形成恶性循环,致使视网膜血流密度呈进行性下降,这也解释了 HCQ 视网膜病变“隐匿起病、渐进进展”的临床特征,且用药 5 a 以上的患者微循环损害风险相对更高。

然而,关于 HCQ 对视网膜微血管的具体影响,现有研究结论并非完全一致。Arfeen 等[15]、Forte 等[17]、Bayuk 等[20]学者发现 SLE 患者视网膜 DCP 的血管密度出现显著下降,认为 DCP 的血管密度变化可能比浅层更早反映 SLE 的微血管病变,DCP 可能对检测 SLE 患者的血管损伤具有较高的敏感性。Bayuk 等[20]研究采用 EDI SD-OCT联合 OCTA 对 74 例 SLE 患者进行评估,发现 SLE 患者的脉络膜血管密度指数(CVI)和 DCP 血管密度

均显著低于对照组,且多变量回归分析显示性别和 HCQ 累积剂量是 CVI 的独立决定因素。与之相比,本研究虽未采用 EDI SD-OCT 评估脉络膜结构,但以 HCQ 服药时长为核心变量进行分组比较,揭示了 HCQ 用药时长与 DCP 灌注密度的关联,该结果与上述文献报道相符。相较于既往多数研究采用两组对照,易出现高低风险病例混杂的问题,本研究纳入长期用药高风险人群,设置三组进行比较,更真实反映黄斑微循环参数随用药时长增加的变化规律,提升研究结果的可靠性。从解剖层面分析,DCP 位于 INL 至 OPL 之间,其毛细血管网主要供应视网膜深层组织,该区域与光感受器-RPE 复合体代谢关联更为密切;而 SCP 主要分布于 RNFL 和 IPL,负责供应内层视网膜。据此推测,当 HCQ 蓄积诱发光感受器与 RPE 代谢障碍时,外层视网膜代谢需求减低,与其关联密切的 DCP 血流灌注随之下降,此阶段尚未累及视网膜内层,故 SCP 血流密度维持相对稳定。此外,DCP 处于视网膜血管灌注压梯度末端,血流流速较慢,对缺血缺氧及药物蓄积的耐受性更低,这一解剖特点使得 DCP 对 HCQ 毒性损伤更为敏感。

与本研究结果不同,Mihailovic 等[18]发现 SCP 出现微循环受累,两组结果存在差异:(1)可能与其未纳入 DCP 相关参数分析有关;(2)亦可能与该队列患者病程更长、HCQ 累积剂量更高有关。本研究中三组参与者 SCP 血流密度组间比较,虽未观察到统计学差异,但长期用药组 SCP 数值(49.75%±1.91%)已呈现低于 A 组(50.13%±2.86%)与 B 组(50.10%±4.50%)的趋势。我们推测,尽管组间差异无统计学意义,但仍存在潜在的下降趋势,可能受限于本研究的样本量与观察时长。随着 HCQ 毒性损伤持续进展,内层视网膜或继发受累,进而导致 SCP 血流密度下降,该推论与前述机制相符。本研究在统一检测条件下,评估黄斑浅层与深层毛细血管丛的微循环特征,发现 DCP 较 SCP 更易出现早期血流损伤,可为 HCQ 视网膜毒性的早期识别提供一定的影像学参考依据。

不过关于 HCQ 毒性是否由血管介导,其他学者亦有不同意见。Tarakcioglu 等[25]、Esser 等[26]未发现 HCQ 使用者与对照组的视网膜血流密度存在差异,且血管密度与 HCQ 累积剂量或治疗时长无相关性,认为视网膜厚度变化可能是更准确的监测指标。此外,Remolí Sargues 等[27]与 Di Khor 等[28]研究显示,在用药时长较短(<5 a)的 SLE 患者中,观察到视网膜血流密度代偿性升高。该结果与既往观点存在差异,研究者推测 HCQ 可缓解血管收缩,对自身免疫病患者存在潜在血管保护作用。本研究亦观察到该非线性变化特征:在病程较短的 HCQ 使用者中,服药<5 a患者黄斑中心凹旁 DCP 血流密度(55.57%±3.85%)不仅未下降,反而高于健康对照组(52.49%±4.39%)及长期用药组(49.68%±3.66%)。对于服药<5 a 患者血流密度升高这一现象,我们推测可能是代谢需求引起的代偿性升高。HCQ 早期可诱发光感受器和 RPE 功能异常,为满足外层视网膜氧供及代谢需要,视网膜自身调节机制被激活,进而出现微循环代偿性高灌注,但当用药持续、累积剂量进一步增高(如本研究服药>5 a 患者),药物毒性超过组织代偿与抗炎能力,HCQ 大量蓄积,造成光感受器损伤与 RPE 凋亡,代偿机制最终耗竭,表现为 DCP 血流密度下降。在这种复杂的相互作用下,OCTA 能够定量评估微循环的改变,为解析 HCQ 视网膜损伤的病理过程提供重要参考依据。

本研究还观察到 FAZ 面积、周长及 FD 在三组参与者之间未见统计学差异,但服药>5 a 患者外层视网膜血流面积显著降低,血流面积是指黄斑 3.142 mm^2 标准圆形扫描区内,OPL 与 BRM 分层之间的血流信号总面积,该指标下降提示该层面存在毛细血管丢失及微循环灌注降低。既往 HCQ 及自身免疫性视网膜微循环研究多关注 FAZ 形态改变。Bulut 等[14]在评估 HCQ 视网膜毒性时发现,用药≥5 a 的高风险组不仅视网膜 DCP 血流密度显著降低,其 FAZ 面积亦显著扩大。但本研究中 FAZ 参数在三组间无显著差异,我们猜测可能的原因是:FAZ 反映的是黄斑中心凹局部无灌注区边界形态,主要由中心凹周围浅层、深层毛细血管环完整性决定,出现具有统计学意义的扩大,往往需要中心凹周边毛细血管出现明显缺失、破坏。若病变仍处于早期阶段,尚未累及中心凹毛细血管环的连续性,则 FAZ 的面积、周长均可维持相对稳定,组间比较便不会表现出明显差异。由此我们推测:外层视网膜微血管损伤可能发生于 FAZ 出现明显形态学改变之前,该推论还需更多研究证实。

造成不同研究间结论的差异可能有以下几点:(1)研究人群的不同:HCQ 广泛用于 SLE、RA 等自身免疫性疾病的治疗,各研究纳入的基础病种存在差异,这可能是结论不一致的重要因素。本研究纳入 SLE、RA、干燥综合征等病种,Esser 等[26]在 RA 患者中未观察到显著血流改变,提示不同原发病可能对结果产生影响。(2)HCQ 用药分层:几乎所有研究都强调,用药时长(通常以 5 a 为界)和累积剂量是决定毒性风险的关键。将高风险与低风险患者混为一谈,可能会掩盖高风险群体的真实结果。以往的研究和我们的研究都特别关注了长期用药的高风险人群。(3)OCTA 技术及分析方法的差异:不同厂商的 OCTA 设备(如 Zeiss、Optovue 等)、不同的扫描区域(如 3 mm×3 mm、6 mm×6 mm 等)以及各异的图像分割算法和量化软件,都可能导致测量结果的偏差。例如,对 DCP 的精确分割一直是技术难点,不同设备测量准确性存在差异。这些因素都有可能造成研究结果的不同。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究未对纳入患者进行明确的病种分组对比分析,难以区分黄斑区视网膜微血管形态与血流参数的改变,是由患者自身基础原发病引发,还是长期使用 HCQ 药物所导致。两种影响因素相互混杂,无法剥离原发病的干扰效应,致使研究结果的归因指向不够明确,所得出的关于 HCQ 影响黄斑微循环的相关结论客观性不足,也降低了研究结果的可靠性与参考价值。(2)未对患者进行追踪检查,缺乏参与者纵向随访数据,故而难以确立 OCTA 血流密度改变与 HCQ 视网膜毒性之间的确切因果关系。(3)样本量较小,该样本规模难以充分满足多组方差分析及相关性分析的统计学要求,可能会出现假阴性结果。例如表 2 中 SCP 血流密度组间差异无统计学意义,但数据趋势提示 C 组血流密度普遍低于 A 组,推测可能是样本量不足导致检验效能偏低,未能识别出组间真实差异。(4)设备局限性,RTVue SD-OCT 无法进行脉络膜厚度和血流密度的精确测量。(5)未同步开展 mfERG 等敏感功能检查,难以精准界定“亚临床”阶段。(6)本研究未对 HCQ 用药剂量、时长量化分析。HCQ 视网膜毒性存在剂量与时间累积效应,本研究仅简单分组,未能探讨用药参数与黄斑微循环损伤的关系。

因此,未来的研究方向应聚焦于以下几个方面:(1)

开展大规模、前瞻性、纵向队列研究,动态追踪 HCQ 使用者从用药开始到可能出现毒性的全过程,明确微血管改变的发生时序并且与后续结构、功能损伤的因果关系。(2)未来的研究应采用更精细的设计,例如在 SLE 患者中设立未使用 HCQ 的对照组,或进行纵向随访,动态观察服用 HCQ 开始、加量或停药后微血管参数的变化,从而最终理清 HCQ 在视网膜微循环中的净效应,为临床安全用药提供精准指导。(3)探索将 OCTA 与其他功能学检查(如 mfERG)相结合的多模型筛查策略,构建一个更全面、更灵敏的早期预警体系。

综上所述,本研究初步提示 OCTA 可检出 HCQ 视网膜毒性早期微血管异常,有潜力作为 HCQ 视网膜毒性监测的补充工具,临床可考虑采用 OCTA 对 HCQ 用药人群进行定期随访评估,但其在早期筛查中的价值仍有待更多研究进一步验证。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:于婷论文选题与修改,初稿撰写;刘加勇文献检索,数据分析;姜海涛选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Dima A, Jurcut C, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic and autoimmune diseases: Where are we now? Jt Bone Spine, 2021,88(3):105143.
[2] Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. EMBO Mol Med, 2020,12(8):e12476.
[3] Chen E, Brown DM, Benz MS, et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign). Clin Ophthalmol, 2010,4:1151-1158.
[4] Jorge A, Ung C, Young LH, et al. Hydroxychloroquine retinopathy—implications of research advances for rheumatology care. Nat Rev Rheumatol, 2018,14(12):693-703.
[5] Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, et al. Hydroxychloroquine retinopathy. Eye, 2017,31(6):828-845.
[6] Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). Ophthalmology, 2016,123(6):1386-1394.
[7] Scarinci F, Shaarawy A, Narala R, et al. Loss of external limiting membrane integrity predicts progression of hydroxychloroquine retinal toxicity after drug discontinuation. Retina, 2016,36(10):1951-1957.
[8] Allahdina AM, Chen KG, Alvarez JA, et al. Longitudinal changes in eyes with hydroxychloroquine retinal toxicity. Retina, 2019,39(3):473-484.
[9] 刘桦, 朱志鸿, 黄厚斌, 等. 自适应光学眼底成像对临床前期羟氯喹性视网膜病变的研究. 中华眼底病杂志, 2023,39(9):747-753.
[10] Yusuf IH, Han RC, Downes SM, et al. A nationwide survey of hydroxychloroquine retinopathy presenting to the hospital eye service in the United Kingdom. Eye(Lond), 2023,37(10):2082-2088.
[11] Rosenbaum JT, Costenbader KH, Desmarais J, et al. American college of rheumatology, American academy of dermatology, rheumatologic dermatology society, and American academy of ophthalmology 2020 joint statement on hydroxychloroquine use with respect to retinal toxicity. Arthritis Rheumatol, 2021,73(6):908-911.
[12] Li MC, Huang K, Xu QZ, et al. OCTA-500: a retinal dataset for optical coherence tomography angiography study. Med Image Anal, 2024,93:103092.
[13] Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. *In vivo* characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. Retina, 2015,35(11):2196-2203.
[14] Bulut M, Akıdan M, Gözkaya O, et al. Optical coherence tomography angiography for screening of hydroxychloroquine-induced retinal alterations. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018,256(11):2075-2081.
[15] Arfeen SA, Bahgat N, Adel N, et al. Assessment of superficial and deep retinal vessel density in systemic lupus erythematosus patients using optical coherence tomography angiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020,258(6):1261-1268.
[16] Ferreira A, Viveiros L, Faria R, et al. Retinal microvascular changes in systemic lupus erythematosus assessed by optical coherence tomography angiography. Int J Retina Vitreous, 2024,10(1):94.
[17] Forte R, Haulani H, Dyrda A, et al. Swept source optical coherence tomography angiography in patients treated with hydroxychloroquine: correlation with morphological and functional tests. Br J Ophthalmol, 2021,105(9):1297-1301.
[18] Mihailovic N, Leclaire MD, Eter N, et al. Altered microvascular density in patients with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine-an optical coherence tomography angiography study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020,258(10):2263-2269.
[19] Akhlaghi M, Kianersi F, Radmehr H, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiography parameters in patients treated with Hydroxychloroquine. BMC Ophthalmol, 2021,21(1):209.
[20] Bayuk EG, Doğuizi S, Erden A, et al. Choroidopathy in patients with systemic lupus erythematosus using enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography. Int J Ophthalmol, 2025,18(6):1053-1063.
[21] 包露露, 王红, 吴宇霏, 等. 系统性红斑狼疮患者黄斑区视网膜微血管变化特征. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2020,22(1):44-50.
[22] 毕萌, 樊芳, 夏会卡, 等. 扫频源 OCTA 对系统性红斑狼疮患者黄斑区脉络膜厚度及微循环改变的评估. 中华实验眼科杂志, 2023,41(11):1084-1090.
[23] Yoon YH, Cho KS, Hwang JJ, et al. Induction of lysosomal dilatation, arrested autophagy, and cell death by chloroquine in cultured ARPE-19 cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010,51(11):6030-6037.
[24] Mahon GJ, Anderson HR, Gardiner TA, et al. Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. Curr Eye Res, 2004,28(4):277-284.
[25] Tarakcioglu HN, Ozkaya A, Yigit U. Is optical coherence tomography angiography a useful tool in the screening of hydroxychloroquine retinopathy? Int Ophthalmol, 2021,41(1):27-33.
[26] Esser EL, Zimmermann JA, Storp JJ, et al. Retinal microvascular density analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with hydroxychloroquine. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2023,261(5):1433-1442.
[27] Remolí Sargues L, Monferrer Adsuara C, Castro Navarro V, et al. New insights in pathogenic mechanism of hydroxychloroquine retinal toxicity through optical coherence tomography angiography analysis. Eur J Ophthalmol, 2022,32(6):3599-3608.
[28] Di Khor H, Yap JF, Lim YW, et al. Optical coherence tomography angiography parameters in patients on hydroxychloroquine therapy. Int Ophthalmol, 2026,46(1):59.