

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2022.05.007

· 临床研究 ·

## 硫酸羟氯喹治疗口腔扁平苔藓13例不良反应报告

林瑶, 黄静, 薛晓娟, 张欢, 冯斌

军事口腔医学国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 陕西省口腔生物工程技术研究中心 第四军医大学口腔医院药剂科, 陕西 西安(710032)

**【摘要】** 目的 分析硫酸羟氯喹的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)报告,为安全用药提供参考依据。**方法** 分析某三甲医院2019年5月-2021年5月报告的硫酸羟氯喹ADR报告,对其年龄、用药原因、ADR发生时间、合并用药、ADR转归等进行统计分析。**结果** 13例报告中未见严重ADR报告,60岁以上患者占报告总体53.85%,且出现ADR的时间明显早于60岁以下患者。61.54%的ADR累及多器官,且46.15%报告中出现视神经毒性。**结论** 在使用硫酸羟氯喹治疗口腔扁平苔藓过程中应监测药品不良反应,需高度关注60岁以上用药人群,保障患者用药安全。

**【关键词】** 硫酸羟氯喹; 口腔扁平苔藓; 药品不良反应; 视神经毒性; 视力筛查; 心脏毒性; 用药安全性; 药品说明书

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)05-0350-05

**【引用著录格式】** 林瑶,黄静,薛晓娟,等.硫酸羟氯喹治疗口腔扁平苔藓13例不良反应报告[J].口腔疾病防治,2022,30(5):350-354. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.05.007.

**Adverse drug reactions induced by hydroxychloroquine in the treatment of oral lichen planus: a report of 13 cases** LIN Yao, HUANG Jing, XUE Xiaojuan, ZHANG Huan, FENG Bin. State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi Engineering Research Center for Dental Materials and Advanced Manufacture, Department of Pharmacy, School of Stomatology, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: FENG Bin, Email: binfeng@fmmu.edu.cn, Tel: 86-29-84776154

**【Abstract】 Objective** To analyze the adverse drug reaction (ADR) reports of hydroxychloroquine for clinical medication safety. **Methods** The ADR reports of hydroxychloroquine between May 2019 and May 2021 were analyzed. Age, reasons for drug use, time of ADR, combined drug use, and ADR outcomes were statistically analyzed. **Results** No severe ADR was reported. Patients over 60 years old accounted for 53.85% of the total cases, and the time of ADR appearance was significantly earlier among those under 60 years old. A total of 61.54% of ADRs were involved in multiple organs, and optic neurotoxicity was reported in 46.15% of cases. **Conclusion** In the treatment of oral lichen planus with hydroxychloroquine, adverse drug reactions should be monitored, and increased attention should be given to patients over 60 years old to ensure the safety of this medication.

**【Key words】** hydroxychloroquine; oral mucosal disease; adverse-drug reaction; optic neurotoxicity; vision screening; cardiotoxicity; medication safety; package inserts of drug

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(5): 350-354.**

**【Competing interests】** The authors declare no competing interests.

羟氯喹为4-氨基喹啉类衍生物,主要作用为免

疫抑制、抗炎、抗病毒等。临床主要用于治疗疟疾、风湿免疫疾病、系统性红斑狼疮、光线性疾病,以及抗病毒、抗肿瘤、免疫抑制等<sup>[1]</sup>。新冠疫情爆发以来,羟氯喹用于新冠肺炎的治疗也备受关注<sup>[2]</sup>。口腔黏膜病病因复杂,目前发病机制仍未明确,口腔扁平苔藓是一种口腔黏膜慢性炎症性疾

**【收稿日期】** 2021-08-05; **【修回日期】** 2021-11-07

**【作者简介】** 林瑶,主管药师,硕士,Email: yaoyao526@163.com

**【通信作者】** 冯斌,主管药师,博士,Email: binfeng@fmmu.edu.cn, Tel: 86-29-84776154



微信公众号

病,发病率为0.1%~4.0%,好发于中年女性<sup>[3]</sup>。目前口腔扁平苔藓的临床药物治疗以糖皮质激素为主,国内《口腔扁平苔藓诊疗指南(试行)》推荐泼尼松剂量不宜超过1 mg/kg/d,临床多采用小剂量治疗(15~30 mg/d),疗程一般为1~2周;国外也有文献推荐泼尼松剂量30~60 mg,疗程为4~6周<sup>[4]</sup>。近些年研究发现羟氯喹在口腔黏膜病,如口腔扁平苔藓、天疱疮、慢性唇炎、口腔干燥综合征等方面有一定疗效<sup>[5]</sup>,其作用机制可能与通过调节CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T细胞比值,从而改善机体细胞免疫功能有关。口腔黏膜病病程漫长,羟氯喹起效较慢,通常用药6周后才逐渐起效,3~6个月才能观察到明显的临床效果<sup>[6]</sup>。羟氯喹治疗窗窄,严重的不良反应时有报道,对世界卫生组织药物警戒数据库中羟氯喹严重不良反应分析发现,羟氯喹主要不良反应为过敏反应、关节痛和皮肤疾患<sup>[7]</sup>。长期使用后,会出现明显的眼部毒性和心脏毒性。因此,在观察其有效性的同时,更应关注其安全性。本文通过对某三甲口腔专科医院近两年报告的13例硫酸羟氯喹片的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)进行总结分析,为羟氯喹临床安全合理使用提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料来源

某三甲口腔专科医院2019年5月-2021年5月使用硫酸羟氯喹治疗口腔扁平苔藓出现不良反应并上报患者的信息,13例患者使用的硫酸羟氯喹片生产厂家均为上海上药中西制药有限公司。

### 1.2 研究方法

对纳入分析的13例ADR用药时间、用法用量、疗程、ADR名称、结果等进行归纳整理,采用Excel 2010及SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差表示。

## 2 结果

### 2.1 ADR报告整体情况

ADR报告整体情况见表1。2019年5月-2021年5月该院使用硫酸羟氯喹片患者为4 273人次,上报不良反应为13例,硫酸羟氯喹片不良反应发生率为0.3%。报告人口学情况13例患者中,男性4例,女性9例,男女比例1:2.25。最大年龄81岁,最小年龄24岁,平均年龄(59.08±20.93)岁。13例ADR报告严重程度均为一般。

表1 13例服用硫酸羟氯喹片后出现不良反应患者的用药情况及ADR发生时间

Table 1 Drug use and ADR occurrence time of 13 patients with adverse reactions after taking hydroxychloroquine sulfate tablets

No.	Gender	Age/ year	Diagnosis	Drug batch number	Single dose	Dosing frequency	Occurrence time/ Time after administration	Combined disease	Drug combination
1	Female	71	Oral lichen planus	190157	0.2 g	B.i.d	4 d	Hypertension	Nifedipine controlled-release tablets
2	Male	81	Oral lichen planus	190251	0.1 g	B.i.d	1 d	-	Cetylpyridinium chloride buccal tablets
3	Male	24	Oral lichen planus	190367	0.2 g	B.i.d	4 d	-	Compound tinidazole solution
4	Female	77	Oral lichen planus	190367	0.2 g	B.i.d	1 d	-	-
5	Female	77	Oral lichen planus	190551	0.2 g	B.i.d	2 d	-	Vitamins with minerals dispersible tablets(21)
6	Male	24	Oral lichen planus	200570	0.2 g	B.i.d	7 d	-	Cetylpyridinium chloride buccal tablets
7	Female	76	Oral lichen planus	200570	0.2 g	B.i.d	4 d	-	-
8	Female	52	Oral lichen planus	200604	0.2 g	B.i.d	6 d	-	Total glucosides of white peony capsules Compound tinidazole solution
9	Female	72	Oral lichen planus	200761	0.2 g	B.i.d	1 d	-	-
10	Male	29	Oral lichen planus	201075	0.2 g	B.i.d	9 d	-	Total glucosides of white peony capsules
11	Female	70	Oral lichen planus	201256	0.2 g	B.i.d	4 d	-	-
12	Female	57	Oral lichen planus	201280	0.1 g	B.i.d	1 d	-	-
13	Female	58	Oral lichen planus	201256	0.2 g	B.i.d	2 d	-	-

ADR: adverse drug reaction

13例患者中11例给药剂量为每次200 mg,每天2次;2例患者给药剂量为每次100 mg,每天2次。说明书中推荐剂量为第一次剂量为每天400 mg,分次服用。当疗效不再进一步改善时,剂量可减至200 mg维持。如果治疗反应有所减弱,维持剂量

应增加至每天400 mg。应使用最小有效剂量,不应超过6.5 mg/kg/d(自理想体重而非实际体重算得)或400 mg/d,甚至更小量。13例患者用药剂量均未超过说明书中推荐最大剂量。

13例患者中,1例因合并高血压使用硝苯地平

控释片,且已使用17年,2例因扁平苔藓合并使用白芍总苷胶囊,2例因扁平苔藓合并使用西吡氯铵含片,2例因扁平苔藓合并使用复方替硝唑溶液,1例因扁平苔藓合并使用多维元素分散片。

## 2.2 不良反应报告分析

### 2.2.1 13例ADR报告发生时间

将用药时间与ADR发生时间进行统计分析,ADR发生时间为用药后1~9 d,平均发生时间为 $(3.54 \pm 2.57)$ d。用药后1 d出现ADR的为4例,占30.77%,用药4 d以内(含4 d)出现ADR的为10例,占76.92%,且4 d以

内出现ADR患者中7例为60岁以上老年患者,占70.00%,见表1。

### 2.2.2 ADR累及器官及临床表现

13例ADR报告中,8例ADR累及多个系统-器官,占61.54%。将ADR按照名称进行分类统计,合计ADR表现29例次。统计结果表明,硫酸羟氯喹主要累及系统-器官包括:中枢及外周神经系统、皮肤及其附件、胃肠道系统、肌肉骨骼系统等;ADR临床表现以视力下降、皮疹、瘙痒为主,其中视力下降患者占46.15%,见表2。

表2 药品不良反应累及系统-器官及临床表现

Table 2 Adverse drug reactions involved system-organ and the manifestation

Cumulative system-organs	n(%)	Clinical manifestations
Central and peripheral nervous system damage	13(43.8)	Loss of vision(n=6), dizziness(n=3), headaches(n=2), inductive deafness(n=1), insomnia(n=1)
Impairment of skin and appendages	9(34.4)	Rash(n=4), itchy(n=3), hemochromatosis(n=2)
Impairment of the gastrointestina	6(18.8)	Nausea(n=2), vomiting(n=1), stomachache(n=2), diarrhoea(n=1)
Impairment of the musculoskeletal system	1(3.1)	Knee pain(n=1)
Total	29	

### 2.2.3 羟氯喹ADR患者年龄与发生时间的相关性

报告的13例患者中,60岁以上者占53.85%,出现ADR的时间为用药后1~4 d,平均 $(2.43 \pm 1.51)$ d,相较60岁以下患者时间平均 $(4.83 \pm 3.06)$ d,60岁以上患者ADR发生时间显著早于60岁以下患者。

### 2.2.4 ADR结果

报告的13例患者中,停药后转归情况均为好转或痊愈,其中好转为6例,占比为46.15%,7例为痊愈,占比为53.85%。好转的6例中1例患者停药10 d后全身红斑基本消失但视力未恢复,该患者合并有高血压,继续随访至20 d时患者视力基本恢复。

## 3 讨论

### 3.1 合并用药与ADR相关性分析

1例患者因高血压合并使用硝苯地平控释片17年,未见明显不良反应,该患者使用硫酸羟氯喹后不良反应主要表现为视力下降、全身皮肤瘙痒、四肢散在红色皮疹,呈水泡型,考虑到硝苯地平不良反应中也有视觉异常及皮疹,不能完全排除。按照国家药品不良反应监测中心制定的判定标准进行因果评价:①患者使用羟氯喹之前无类似不良反应症状,用药与ADR的出现存在时间关联性;②视觉异常、皮疹为羟氯喹已知ADR;③由于患者治疗需要,连续使用4 d羟氯喹症状逐渐加重遂停

药;④用药4 d停药,未再使用;⑤ADR不能完全否定合并用药品引起。因此,基于上述判定结果,该患者的关联性评价结果为“可能”。2例合并使用白芍总苷胶囊,该药主要ADR为软便,在临床使用监测过程中有腹泻现象,但无视力下降,羟氯喹已知不良反应中视力下降、腹泻均有,1例患者合并出现视力下降及腹泻,但停药后未再使用,基于上述结果该患者关联性评价为“很可能”。其余患者合并用药与出现的ADR均不相符,但停药后均未重复使用,关联性评价结果均为“很可能”。

### 3.2 老年患者发生ADR的比例较年轻患者更高,出现时间更早

报告的13例患者中,60岁以上者占53.85%,出现ADR的平均时间为 $(2.43 \pm 1.51)$ d,60岁以下患者出现ADR的平均时间为 $(4.83 \pm 3.061)$ d,60岁以上患者发生ADR的时间明显早于60岁以下患者。这与老年患者对药物的吸收、分布、代谢和排泄功能变化有关<sup>[8]</sup>。老年人体内各器官和系统功能均有所减退,对于药物反应的适应和应变力减弱;尤其对于肝肾功能减退者,药物在体内代谢、排泄速度均下降,导致药物在体内浓度增加,易蓄积,ADR发生风险升高<sup>[9]</sup>。因此羟氯喹在60岁以上人群中使用的安全性更值得关注。

### 3.3 说明书中老年患者用药剂量模糊、警示不足

说明书中推荐,应使用最小有效剂量,不应超过 6.5 mg/kg/d(自理想体重而非实际体重算得)或 400 mg/d,甚至更小量。老年患者用药为“无相关资料”,缺乏对于老年患者用量研究。查阅 FDA 羟氯喹说明书,老年患者推荐剂量与成年人相同。英国眼科学院指南指出,羟氯喹日剂量超过 5 mg/kg/d 是出现视网膜病变高危因素之一,而年龄是次要危险因素<sup>[10]</sup>。本次研究中 7 例年龄大于 60 岁的患者中 1 例给药剂量为 100 mg/次,2 次/d,患者用药 1 d 出现头晕、头胀,无法耐受,遂停药。其余患者每天服用 400 mg 羟氯喹,这比任何体重低于 80 kg 的患者的推荐剂量都要高。按照平均体重 60 kg 计算,使用量 5 mg/kg/d,常规使用量应为 300 mg/d。而对于老年患者、肾功能损伤患者未明确用药剂量及减量原则,因此建议厂家修订药品说明书,明确老年患者用药剂量。

### 3.4 应警惕羟氯喹剂量及疗程依赖性的视神经毒性

文献报道,长期使用羟氯喹可出现严重的 ADR,主要包括心脏毒性、黄斑变性、听力减退、低钾血症等<sup>[11]</sup>。本研究中未出现文献中报道的严重 ADR 报告,考虑与用药疗程较短相关性大。国外文献报道羟氯喹眼毒性发生率为 1%~4%<sup>[12]</sup>,最近的一份报告估计,长期服用羟氯喹的患者视神经毒性发生率为 7.5%<sup>[13]</sup>,部分为不可逆性,羟氯喹引起视神经毒性主要与其在眼部组织浓度较高及可影响视网膜色素上皮细胞的代谢功能有关<sup>[14-15]</sup>,且严重程度与用药疗程相关性大。同时多项研究表明,羟氯喹的视神经毒性与给药剂量相关性大,羟氯喹平均日剂量为 > 5.0 mg/kg 的患者发生视网膜病变的比率比平均日剂量 ≤ 5.0 mg/kg 的患者高 5.7 倍<sup>[16-17]</sup>。因此美国眼科学会在氯喹和羟氯喹视网膜病变筛查的建议中明确了基于体重的羟氯喹给药剂量,服用超过 5 mg/kg/d 的患者风险增加<sup>[18]</sup>。欧洲口腔扁平苔藓指南推荐羟氯喹 200~400 mg/d,疗程 2 个月用于治疗口腔黏膜扁平苔藓<sup>[19]</sup>。口腔扁平苔藓治疗中使用羟氯喹的疗程虽较类风湿关节炎短,但报告的 13 例患者中 6 例出现视力下降,且发生时间最晚的也仅为用药后 9 d。目前国内在口腔扁平苔藓患者中使用羟氯喹未进行常规的视神经毒性筛查,羟氯喹出现视神经毒性的发生率与使用剂量及疗程密切相关,使用过程中应高度关注。

综上所述,羟氯喹在口腔黏膜病治疗中应用逐渐广泛,应用的同时需警惕药物导致的眼毒性、

心脏毒性、皮肤毒性等不良反应。对于老年患者应高度关注,建议说明书中规范老年患者用药剂量及极量,临床用药过程中应密切监测,患者用药安全性。

**【Author contributions】** Lin Y wrote the article. Huang J analyzed the data. Xue XJ revised the article. Zhang H collected the references. Feng B revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

### 参考文献

- 王涛,刘继才,逢瑜. 羟氯喹的药理学作用机制及安全性风险分析[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(7): 385-388. doi: 10.19803/j.1672-8629.2020.07.01.  
Wang T, Liu JC, Pang Y, et al. Pharmacologic mechanism and safety risk analysis of hydroxychloroquine[J]. Chin J Pharmacol, 2020, 17(7): 385-388. doi: 10.19803/j.1672-8629.2020.07.01.
- 顾凯,李佳婕,唐玉林. 浅析羟氯喹在新型冠状病毒肺炎中的应用价值[J]. 今日药学, 2020, 30(9): 596-599. doi: 10.12048/j.issn.1674-229X.2020.09.004.  
Gu K, Li JJ, Tang YL. Analysis of the application value of hydroxychloroquine in COVID-19[J]. Pharmacy Today, 2020, 30(9): 596-599. doi: 10.12048/j.issn.1674-229X.2020.09.004.
- 周迷迷,胡利君,陈谦明,等. 羟氯喹及氯喹治疗口腔扁平苔藓有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(4): 430-438. doi: 10.7507/1672-2531.201809118.  
Zhou MM, Hu LJ, Chen QM, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine or chloroquine for oral lichen planus: a meta-analysis [J]. Chin J Evid Based Med, 2019, 19(4): 430-438. doi: 10.7507/1672-2531.201809118.
- Hunt KM, Klager S, Kwak YJ, et al. Successful systemic treatment outcomes of lichen planus: a single-center retrospective review[J]. Dermatol Ther, 2021, 34(3): e14903. doi: 10.1111/dth.14903.
- 林琳,吴开慧,王文梅. 氯喹/羟氯喹的作用机制及其在口腔疾病中的应用[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(3): 198-201. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.010.  
Lin L, Wu KH, Wang WM. The mechanism of chloroquine/hydroxychloroquine and its application in stomatological diseases[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(3): 198-201. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.010.
- 陶小安,程斌. 口腔扁平苔藓治疗现状分析[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(3): 143-150. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2018.03.002.  
Tao XA, Cheng B. The present situation in treatment for oral lichen planus[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2018, 26(3): 143-150. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2018.03.002.
- Montastruc JL, Rousseau V, Durrieu G, et al. Serious adverse drug reactions with hydroxychloroquine: a pharmacovigilance study in Vigibase®[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(10): 1479-1480. doi: 10.1007/s00228-020-02920-1.
- 孙春晓,田月洁,谢彦军,等. 104 例注射用磷酸肌酸钠新的和

- 严重的药品不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(2): 145-149+159. doi: 10.19803/j.1672-8629.2021.02.10.
- Sun CX, Tian YJ, Xie YJ, et al. 104 cases of new and serious adverse drug reactions induced by creatine phosphate sodium for injection[J]. Chin J Pharmacov, 2020, 18(2): 145 - 149 + 159. doi: 10.19803/j.1672-8629.2021.02.10.
- [9] 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会, 中国毒理学会临床毒理专业委员会. 老年人多重用药安全管理专家共识[J]. 中国全科医学, 2018, 21(29): 3533-3544. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.225.
- Endocrinology and Metabolism Branch of Chinese Association of Geriatric Research, Committee of Clinical Toxicology of Chinese Society of Toxicology. Expert consensus on risk management of polypharmacy in elderly[J]. Chin General Pract, 2018, 21(29): 3533-3544. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.225.
- [10] Yusuf IH, Foot B, Lotery AJ. The royal college of ophthalmologists recommendations on monitoring for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom (2020 revision): executive summary[J]. Eye (Lond), 2021, 35(6): 1532 - 1537. doi: 10.1038/s41433-020-01380-2.
- [11] 卫红涛, 沈素, 邸宣, 等. 长期使用氯喹/羟氯喹不良反应/事件病例分析与药物相互作用[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(5): 261-266. doi: 10.19803/j.1672-8629.2020.05.02.
- Wei HT, Shen S, Di X, et al. Common adverse drug events due to long - term medication with chloroquine/hydroxychloroquine and drug interactions[J]. Chin J Pharmacov, 2020, 17(5): 261-266. doi: 10.19803/j.1672-8629.2020.05.02.
- [12] Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010, 62(6): 775-784. doi: 10.1002/acr.20133.
- [13] Yeo B, Hamad R, Paul A, et al. Hydroxychloroquine baseline retinopathy screening: when to refer patients? A practical approach to optimise resource use[J]. Eye (Lond), 2020, 34(8): 1305-1306. doi: 10.1038/s41433-020-0794-3.
- [14] Sundelin SP, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells[J]. APMIS, 2002, 110(6): 481 - 489. doi: 10.1034/j.1600-0463.2002.100606.x.
- [15] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy [J]. Ophthalmology, 2011, 118(2): 415 - 422. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.017.
- [16] Gianfrancesco MA, Schmajuk G, Haserodt S, et al. Hydroxychloroquine dosing in immune - mediated diseases: implications for patient safety[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(10): 1611 - 1618. doi: 10.1007/s00296-017-3782-6.
- [17] Jorge A, Ung C, Young LH, et al. Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care[J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(12): 693-703. doi: 10.1038/s41584-018-0111-8.
- [18] Lotery A, Burdon M. Monitoring for hydroxychloroquine retinopathy[J]. Eye (Lond), 2020, 34(8): 1301-1302. doi: 10.1038/s41433-020-0795-2.
- [19] Ioannides D, Vakirlis E. European S1 guidelines on the management of lichenplanus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology[J]. JEADV, 2020, 34(7): 1403-1414. doi: 10.1111/jdv.16464.

(编辑 周春华, 孟文霞)



官网