

· 热点关注 ·

氯喹抗冠状病毒的作用及其安全性研究进展

贾海盼¹, 宋婧², 王丽¹, 付中华¹, 赵成龙¹, 方凤琴¹, 马培志¹

(1. 河南省人民医院药学部, 河南 郑州 450000; 2. 厦门大学实验动物中心, 福建 厦门 361102)

摘要: 冠状病毒作为一种人畜共患病毒, 可引起肺部感染, 严重的会引起死亡甚至肆虐传播。2019 年 12 月底陆续出现了新型冠状病毒——严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染引起的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者。针对冠状病毒, 目前并无特效药。氯喹作为一种经典抗疟药, 可通过改变内吞体 pH 值、自噬反应以及改变病毒包膜的糖基化模式等途径发挥抗病毒效应。在细胞水平上, 氯喹对 SARS-CoV、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 和 SARS-CoV-2 均有抑制作用。近期临床研究初步表明, 氯喹可以提高 COVID-19 患者成功救治率, 改善预后。由于氯喹副作用较多, 近些年已经较少用于临床, 氯喹用于治疗 COVID-19 的安全性需要深入评估。本文结合氯喹的药理学特点, 针对氯喹抗冠状病毒感染的作用及其安全性作一概述, 以期为其临床合理应用提供参考。

关键词: 氯喹; 冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 安全性

中图分类号: R978.61, R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1000-3002-(2020)04-0272-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2020.04.003

氯喹是一种经典抗疟药, 用于预防和治疗疟疾, 也是一种有效的抗炎剂, 用于治疗类风湿性关节炎和红斑狼疮, 同时还具有潜在的抗病毒活性, 可通过抑制 pH 依赖步骤抑制病毒复制, 如虫媒黄病毒、逆转录病毒和冠状病毒^[1]。2019 年 12 月底陆续出现不明原因肺炎患者, 随后经专家鉴定为新型冠状病毒——严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染引起的肺炎, 命名为新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19)。截至 2020 年 3 月 10 日, 国内已确诊 COVID-19 患者 80 924 例^[2], 但无特效药物。国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版)》提出, 氯喹可用于治疗 COVID-19 患者^[3]。为了更好地认识氯喹在 COVID-19 中的治疗作用, 本文针对氯喹抗冠状病毒感染的作用及其安全性进行归纳总结。

1 冠状病毒

冠状病毒是具有包膜的正链 RNA 病毒, 是一种

人畜共患病毒, 名称源于其在电子显微镜照片中的特征性冠状外观。第 1 例人冠状病毒于 1965 年由 TYRRELL 和 BYNOE 从人鼻腔中分离出来^[4]。作为一种人畜共患性病毒, 它可引起人体呼吸系统、消化系统及肝肾功能不同程度的损害, 导致出现如普通感冒等轻度呼吸道感染的症状, 也可引起严重的甚至难以控制的肺部感染^[5-6]。目前已知感染人的冠状病毒有 7 种, 包括 α 属的 229E 和 NL63, β 属的 OC43、HKU1、中东呼吸综合征冠状病毒 (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)、SARS-CoV 和 SARS-CoV-2。冠状病毒的高致病性依赖于其多种的基因重组和快速的适应性突变, 冠状病毒包含 2 种主要的包膜蛋白——S 蛋白和 M 蛋白。致病机制主要是 S 蛋白与宿主细胞表面的血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 受体结合, M 蛋白参与出芽和包膜形成过程, 并在病毒颗粒组装中发挥关键作用^[7]。冠状病毒引发的严重危害对人类健康构成持续威胁, SARS-CoV-2 亦为一种 β 属的新型冠状病毒^[8]。

2 氯喹

氯喹为 4-氨基喹啉类药物, 是对奎宁 (quinine) 进行结构改造后化学合成的药物, 1944 年应用于临床, 用于预防和治疗疟疾感染, 也可用于治疗肠

作者简介: 贾海盼, 硕士, 主管药师, 主要从事处方审核工作, E-mail: haipanja@163.com; 马培志, 学士, 副主任药师, 主要从事医院药学研究。

通讯作者: 马培志, E-mail: mpeizhi@163.com

外阿米巴病。同时,氯喹具有免疫调节作用,可用于结缔组织病和光敏感性疾病的治疗。近年来,由于氯喹的副作用较多,已经较少用于临床。

氯喹具有广谱的抗病毒作用,它可以通过不同机制发挥抗病毒效应,如通过改变内吞体的 pH 值,对通过内吞体途径侵入细胞的病毒感染具有显著抑制作用,如寨卡病毒、禽流感 H5N1 病毒和博尔纳病毒等^[9-11]。氯喹作为一种良好的自噬抑制剂,可通过影响自噬反应干扰病毒的感染和复制。研究结果表明,氯喹能改变 HIV-1 gp120 包膜的糖基化模式,抑制 CD4⁺ T 细胞内 HIV 病毒的复制^[12]。氯喹的多种抗病毒作用机制提示,其可能为治疗冠状病毒的潜力药物。

3 氯喹抗冠状病毒作用

3.1 抗 SARS-CoV 作用

据 WHO 报道,2002 年广东省陆续发现多例 SARS 患者,至 2003 年全球有 8000 余人感染,死亡人数将近 800,病死率达 9.6%^[13]。患者感染后,潜伏期 2~7 d,会引起发热、咳嗽、寒冷、肌痛和呼吸困难等症状,少数出现腹泻,感染后无症状发生率不高^[14-15]。对于 SARS-CoV,并无特效药物,DE CLERCQ 等^[16]介绍了针对 SARS-CoV 表现出体外抑制活性的药物,如氯喹、缬氨霉素、糖肽抗生素及钙蛋白酶抑制剂类药物;还有植物凝集素、橙皮素、甘草甜素和金三羧酸等化学成分。

VINCENT 等^[17]体外研究发现,Vero E6A 细胞在感染 SARS-CoV 前 24 h 分别给予氯喹 0.1, 1.0 和 10.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,与对照组相比,氯喹可以显著抑制 SARS-CoV 的增殖,抑制率分别是 28%, 53% 和 100%;感染 SARS-CoV 后的 Vero E6A 细胞即刻给予氯喹 0.1~1.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理后抑制率可达 50%,而 33 和 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理后抑制率可达 94%;对感染后 3 和 5 h 的 Vero E6A 细胞分别给予氯喹 10, 25 和 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,抑制效果依然显著。由此推断,无论是在 SARS-CoV 感染前还是感染后,氯喹对 SARS-CoV 都可以发挥良好的抑制作用,特别是经氯喹预处理的 Vero E6 细胞对 SARS-CoV 感染具有耐受性,提示氯喹体外可以有效预防 SARS-CoV 感染。DE WILDE 等^[18]检测了氯喹对感染 SARS-CoV 的 Vero E6 细胞的抗病毒活性。结果显示,氯喹在体外抑制 SARS-CoV 的 50% 有效浓度 (EC_{50}) 为 $(4.1\pm 1.0)\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 50% 细胞抑制浓度 (CC_{50}) $>128\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 选择指数 (SI) >31 。KEYAERTS

等^[19]检测了氯喹对感染 SARS-CoV 的 Vero E6 细胞的抗病毒潜力。结果表明,氯喹体外抑制 SARS-CoV 的 50% 抑制浓度 (IC_{50}) 为 $(8.8\pm 1.2)\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 近似于急性疟疾治疗期间达到的血浆浓度,且该数值远远 $<\text{CC}_{50}$ [$(261.3\pm 14.5)\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$], 提示氯喹可抑制 SARS-CoV 在 Vero E6 细胞中的复制,并指出氯喹可能是通过减少 Vero E6 细胞表面 ACE2 受体的末端糖基化、干扰 SARS-CoV 与 ACE2 受体结合而发挥抑制病毒复制的作用,可考虑用于预防和治疗 SARS-CoV 感染。

3.2 抗 MERS-CoV 作用

据 WHO 报道, MERS-CoV 是一种可引起人类呼吸系统疾病的 β 属冠状病毒。截至 2019 年,全球累计报告 2494 例 MERS-CoV 感染病例,死亡 858 例,病死率达 34.4%^[20]。患者感染后,潜伏期 5~12 d,多数表现为发热、发冷、咳嗽、呼吸急促以及胃肠道症状,无症状也有较高传播风险。

针对 MERS 的治疗无特效药。ZUMLA 等^[21]通过借鉴之前 SARS 的治疗经验,推荐了药物利巴韦林、利巴韦林联合干扰素、氯喹和硝唑胺,同时也推荐了 HIV 蛋白酶抑制剂、环蛋白抑制剂(环孢素和阿利斯福韦)以及化合物麦考酚酸。ZUMLA 等^[22]在总结 MERS-CoV 感染的治疗方案和策略时提出,氯喹可以通过质子化积聚于溶酶体,升高细胞内 pH 值,抑制病毒复制,可以考虑用于冠状病毒的治疗。DE WILDE 等^[18]对 348 个药物进行了抗 MERS-CoV 活性的筛选。研究表明,氯喹、氯丙嗪、洛哌丁胺和洛匹那韦对 MERS-CoV 有显著抑制作用,氯喹在体外抑制 MERS-CoV 的 EC_{50} 为 $(3.0\pm 1.1)\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, CC_{50} 为 $(58.1\pm 1.1)\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI 为 19.4。在此项研究中,作者同时检测了氯喹对绿色荧光蛋白 (GFP) 标记的人冠状病毒-229E (HCoV-229E-GFP) 的抑制活性。结果显示,氯喹在体外抑制 HCoV-229E-GFP 的 EC_{50} 为 $(3.3\pm 1.2)\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\text{CC}_{50}>50\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, SI >15 。上述研究为氯喹抗 MERS-CoV 的感染提供了有力支持。

3.3 抗 SARS-CoV-2 作用

SARS-CoV-2 属于 β 属冠状病毒,有包膜颗粒呈椭圆形,常为多形性。无症状感染者也可能成为传染源。临床症状以发热、干咳和乏力为主要表现,少数患者伴有流涕、咽痛、肌痛和腹泻症状。多数患者预后良好,传播力较强。香港中文大学的研究团队根据中国官方 2020 年 1 月 10 日-1 月 22 日公布的确证患者数据,计算出其基本传染数 R_0 为 3.30~5.47^[23]。

ZHOU 等^[24]研究指出, SARS-CoV-2 基因组与

SARS-CoV 有 79.5% 的相似性,提示该病毒与 SARS 在同一亚属中,冠状病毒的 S 蛋白介导受体结合(S1 区)和膜融合(S2 区),对病毒感染宿主细胞起至关重要的作用。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 属于不同的支链,但两者序列同源性较高,均通过细胞膜表面 ACE2 受体入侵宿主细胞。2020 年 1 月国内 1 项生物学研究发现,SARS-CoV-2 的 S 蛋白与 SARS-CoV 的 S 蛋白结构相似,可通过 S 蛋白与宿主细胞表面 ACE2 受体结合,从而感染宿主的上皮细胞^[25]。基于上述机制及氯喹体外对 SARS-CoV 的抑制活性,已有研究提示,氯喹治疗 SARS-CoV-2 感染可能有效。中国科学院武汉病毒研究所与军事医学研究院毒物药物研究所的联合研究结果表明,在细胞水平上,氯喹(Sigma-C6628)能够抑制 SARS-CoV-2 感染的 Vero E6 细胞中 SARS-CoV-2 复制,其体外抑制 SARS-CoV-2 的 EC₅₀ 为 6.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$;其 IC₅₀ 为 1.13 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,明显低于 CC₅₀(CC₅₀>100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[26],提示氯喹的细胞毒性可接受。研究也指出,氯喹同时具备免疫调节作用,这可能会增强氯喹体外抗病毒的活性。GAO 等^[27]报道,在我国进行的 1 项多中心临床试验中,治疗 100 多例 COVID-19 患者。结果表明,氯喹在抑制肺炎恶化、改善肺部影像及缩短病程方面均优于对照组,且上述患者未见严重的氯喹不良反应。由此提示,氯喹对 COVID-19 具有明显疗效,且毒性可以接受。

国家卫生健康委员会发布的试行第六和第七版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》以及广东省卫生健康委员会专家组在新型冠状病毒肺炎中的专家共识中,均明确指出了氯喹用于 COVID-19 的适应症、用法、用量和禁忌症等^[28-29]。氯喹成人使用时建议每日 2 次,每次 500 mg,疗程 7 d。不满 18 岁的儿童禁用,大于 65 岁老人禁用。肝肾功能不全、有血液系统基础疾病、视网膜疾病、听力减退或丧失以及精神类疾病的患者不推荐使用氯喹。

4 氯喹的安全性

氯喹的一般不良反应为头晕、头痛、恶心、呕吐和腹痛等,严重的不良反应主要表现在皮肤、肝、血液系统、眼、神经、神经肌肉、心肌以及对妊娠的影响。过量服用氯喹(剂量 2~4 g)是致死性的。通常其致死原因是导致了继发性的心律失常^[30]。即使是低剂量的氯喹也有可能引起心脏毒性。娄匡华等^[31]报道了 1 例无心脏病史的发热惊厥患者,在服

用氯喹 0.4 g 后,出现了口唇发紫、四肢抽搐、心跳呼吸停止、昏迷不醒的症状,最终死亡。BLIGNAUT 等^[32]利用 Langendorff 离体心灌流实验检测了氯喹 10, 30 和 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 对心功能的影响。研究发现,氯喹 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 对心肌细胞有较显著的毒性,但未影响心肌细胞摄取葡萄糖的能力。雄性大鼠体内给予氯喹 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (等同于临床剂量每天 0.81 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),连续 6 周,可以显著降低主动脉输出量和心脏总功率。由此推断,氯喹长期低剂量(临床剂量每天 0.81 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)用药可以引起心肌功能障碍。

氯喹的心血管不良反应需要重视,即使无心脏病史的患者也需慎重使用,要注意患者的过敏史,剂量个体化,小剂量谨慎用药。服用氯喹的患者需注意,不得与有心脏不良反应的药物联合使用,如心血管类的洋地黄类药物(地高辛和洋地黄毒苷等)和抗心律失常药物;COVID-19 患者极有可能合并细菌感染,需要联合使用抗菌药物时,由于喹诺酮类(莫西沙星和左氧氟沙星)和大环内酯类抗生素也存在心脏 Q-T 间期延长的不良反应,不推荐联用。

眼部病变也是氯喹常见的不良反应,COVID-19 患者推荐日剂量 500~1000 mg,氯喹用于风湿病患者的日维持剂量为 125 mg。NGUYEN 等^[33]研究指出,氯喹药物剂量 > 2.3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 时,随着治疗时间的增加,眼部病变的风险会显著增加。由此提示,随着患者使用氯喹的剂量和时间的增加,眼部不良反应的发生率也会增加。COVID-19 患者使用氯喹推荐疗程不得超过 10 d,建议患者在使用期间进行眼科检查。如果已经患有视网膜病变或视力减退则不推荐使用。

氯喹锥体外系的不良反应可能会在停药后自行消失,必要时可采取对症治疗。有报道了氯喹的血液系统不良反应^[34]。虽然罕见,但是不推荐有血液系统基础疾病的患者使用氯喹,若长期使用建议监测全血细胞数。对于 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏症患者,使用氯喹的安全性未知,虽然目前缺乏支持这种风险的数据,但仍禁用氯喹^[35]。

针对妊娠期女性,研究报道,7 例使用氯喹的妊娠妇女,母体治疗 2~10 h 内,母体平均血药浓度与平均脐带血浓度无差异,未影响产程,新生儿尚未观察到不良反应^[36]。对哺乳期女性,美国 FDA 批准的氯喹说明书提示,哺乳期服用氯喹可能造成婴儿发生严重不良反应。美国儿科学会认为,哺乳期可使用氯喹,但需要监测溶血性黄疸的情况;针对 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏症婴儿,避免母乳。有研究

表明,11 名患有疟疾的哺乳期妇女单次口服氯喹 600 mg 后,9 d 内从母乳中回收的最大母体剂量百分比为给药剂量的 0.7%,长期治疗可能会使婴儿暴露更大浓度的药物剂量^[36]。妊娠期和哺乳期使用氯喹,缺乏充分证据,需要权衡利弊。

5 结语与展望

冠状病毒作为人畜共患病毒,可以引起人体多个系统的损伤,轻者自限,重者会引起死亡以及大规模的肆虐传播。近 20 年出现的冠状病毒感染严重威胁到全球人类健康,目前针对 β 属冠状病毒的治疗尚缺乏特效药物。氯喹在 SARS, MERS 和 COVID-19 治疗中发挥了一定积极作用,但需要大规模的随机对照试验以及临床研究以提供更有力的支持。截至 2020 年 3 月 1 日,根据我国临床试验注册中心以及世界卫生组织临床试验中心官网检索入口输入“氯喹”,显示共有 13 项氯喹治疗 COVID-19 临床研究的注册记录^[37-38],且均为中国人申请注册。氯喹,这一经典抗疟药,对于治疗 COVID-19 的安全性和有效性,值得进一步探索,期待临床试验数据和更深入的基础研究为氯喹治疗 COVID-19 提供更有力的证据。

参考文献:

- [1] SAVARINO A, BOELAERT JR, CASSONE A, MAJORI G, CAUDA R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases [J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, **3**: 722.
- [2] Chinese Center for Disease Control and Prevention. Distribution of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [EB/OL]. (2020-03-11) [2020-03-20]. <http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>.
- [3] National Health Commission of the People's Republic of China. National Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on Issuing the Diagnosis and Treatment Plan of COVID-19 Pneumonia (Trial 6th Edition) [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-03-20]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>
- [4] MCINTOSH K, DEES JH, BECKER WB, KAPIKIAN AZ, CHANOCK RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1967, **57**(4): 933-940.
- [5] VANDERHOEK L, PYRC K, JEBBINK MF, VERMEULEN-OOST W, BERKHOUT RJ, WOLTHERS KC, et al. Identification of a new human coronavirus [J]. *Nat Med*, 2004, **10**(4): 368-373.
- [6] FOUCHIER RA, HARTWIG NG, BESTEBROER TM, NIEMEYER B, DEJONG JC, SIMON JH, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(16): 6212-6218.
- [7] GONG Y, SHI Z X, CHEN J. Research status of coronavirus [J]. *China Biotechnol* (中国生物工程杂志), 2020, **40**(1): 1-20.
- [8] VELLAS C, DELOBEL P, DE SOUTO BARRETO P, IZOPET J. COVID-19, virology and geroscience: a perspective [J/OL]. *J Nutr Health Aging*, 2020 [2020-03-20]. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>.
- [9] ZHANG S, YI C, LI C, ZHANG F, PENG J, WANG Q, et al. Chloroquine inhibits endosomal viral RNA release and autophagy-dependent viral replication and effectively prevents maternal to fetal transmission of Zika virus [J/OL]. *Antiviral Res*, 2019, **169**: 104547 [2020-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104547>.
- [10] GONZALEZ-DUNIA D, CUBITT B, DE LA TORRE JC. Mechanism of Borna disease virus entry into cells [J]. *J Virol*, 1998, **72**(1): 783-788.
- [11] YAN Y, ZOU Z, SUN Y, XU KF, WEI Y, JIN N, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model [J]. *Cell Res*, 2012, **23**(2): 300-302.
- [12] JACOBSON J, BOSINGER S, KANG M, BELAUNZARAN-ZAMUDIO P, MATINING RM, WILSON CC, et al. The effect of chloroquine on immune activation and interferon signatures associated with HIV-1 [J]. *AIDS Res Human Retrov*, 2016, **32**(7): 636-647.
- [13] World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [EB/OL]. (2003-12-31) [2020-03-20]. http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html.
- [14] PEIRIS JS, YUEN KY, OSTERHAUS AD, STÖHR K. The severe acute respiratory syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2003, **349**(25): 2431-2441.
- [15] GUAN Y, ZHENG BJ, HE YQ, LIU XL, ZHUANG ZX, CHEUNG CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China [J]. *Science*, 2003, **302**(5643):

- 276-278.
- [16] DE CLERCQ E. Potential antivirals and antiviral strategies against SARS coronavirus infections [J]. *Expert Rev Anti-infect Ther*, 2006, **4**(2): 291-302.
- [17] VINCENT MJ, BERGERON E, BENJANNET S, ERICKSON BR, ROLLIN PE, KSIAZEK TG, *et al*. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. *Viol J*, 2005, **2**(1): 69.
- [18] DE WILDE AH, JOCHMANS D, POSTHUMA CC, ZEVENHOVEN-DOBBE JC, VAN NIEUWKOOP S, BESTEBROER TM, *et al*. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, **58**(8): 4875-4884.
- [19] KEYAERTS E, VIJGEN L, MAES P, NEYTS J, VAN RANST M. *In vitro* inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **323**(1): 264-268.
- [20] World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [EB/OL]. (2019-08-02) [2020-03-20]. <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
- [21] ZUMLA A, HUI D S, PERLMAN S. Middle East respiratory syndrome [J]. *Lancet*, 2014, **40**(7):995-1007.
- [22] ZUMLA A, CHAN JF, AZHAR EI, HUI DS, YUEN KY. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, **15**(5): 327-347.
- [23] ZHAO S, LIN Q, RAN J, MUSA SS, YANG G, WANG W, *et al*. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, **92**: 214-217.
- [24] ZHOU P, YANG XL, WANG XG, HU B, ZHANG L, ZHANG W, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, **579** (7798): 270-273.
- [25] XU X, CHEN P, WANG J, FENG J, ZHOU H, LI X, *et al*. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, **63** (3): 457-460.
- [26] WANG M, CAO R, ZHANG L, YANG X, LIU J, XU M, *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro* [J]. *Cell Res*, 2020, **30**(3): 269-271.
- [27] GAO J, TIAN Z, YANG X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies [J]. *Biosci Trends*, 2020, **14** (1):72-73.
- [28] Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia, expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis* (中华结核和呼吸杂志), 2020, **43**(3): 185-188.
- [29] National Health Commission of the People's Republic of China. National Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on Issuing the Diagnosis and Treatment Plan of COVID-19 Pneumonia (Trial 7th Edition) [EB/OL]. (2020-03-04) [2020-03-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294-a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [30] CHEN H, ZHENG J. Adverse reactions of chloroquine and hydroxychloroquine [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2001, **17**(5): 363-366.
- [31] LOU KH. A case of death caused by Aspen syndrome caused by low dose chloroquine [J]. *J Jiangxi Med Coll* (江西医学院学报), 1984, **26**(1):91-92.
- [32] BLIGNAUT M, ESPACH Y, VAN VUUREN M, DHANABALAN K, HUISAMEN B. Revisiting the cardiotoxic effect of chloroquine [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, **33**(1): 1-11.
- [33] NGUYEN AL, TAN AN, LAVRIJSEN APM. Chloroquine retinopathy [J/OL]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2018: 163 (2018-12-17) [2020-03-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%5B33%5D+Nguyen+AL%2CTan+AN%2C+Lavrijsen+APM.+Chloroquine+retinopathy>.
- [34] LUZZATTO L, NANNELLI C, NOTARO R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, **30**(2): 373-393.
- [35] GLADER B. Diagnosis and management of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [EB/OL]. (2019-11-04) [2020-03-20]. <https://www.uptodate.com/contents/genetics-and-pathophysiology-of-glucose-6-phosphate-dehydrogenase-g6pd-deficiency>.
- [36] DUCHARME J, FARINOTTI R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, **31**(4): 257-274.
- [37] China Clinical Trial Registration. Clinical trial of chloroquine [EB/OL]. (2020-03-01) [2020-03-20]. <http://www.chictr.org.cn/index.aspx>.
- [38] International Clinical Trials Registry Platform. Clinical trial of chloroquine [EB/OL]. (2020-03-01) [2020-03-20]. <https://www.who.int/ictrp/zh/>.

Research progress in anti-coronavirus effect and safety of chloroquine

JIA Hai-pan¹, SONG Jing², WANG Li¹, FU Zhong-hua¹, ZHAO Cheng-long¹, FANG Feng-qin¹, MA Pei-zhi¹
(1. Pharmacy of Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China;
2. Laboratory Animal Center, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Coronavirus, identified as a zoonotic pathogen, can cause pulmonary infections and even a pandemic. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19), which was induced by a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), struck the world in December 2019. There is no specific drug for coronavirus. As a classical antimalarial drug, chloroquine has been proved to have antiviral activity by changing the pH of endocytosis, via autophagy reactions and by changing the glycosylation mode of the virus envelope. At the cellular level, chloroquine has inhibitory effects on SARS-CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and SARS-CoV-2. Recent clinical research results are beginning to show that chloroquine can improve the success rate and prognosis. Chloroquine has been used less clinically in recent years due to the many adverse reactions it causes. The safety of chloroquine used in coronavirus infection requires in-depth evaluation. This article summarizes research progress in the anti-coronavirus effect and safety of chloroquine in order to provide reference for its clinical application.

Key words: chloroquine; coronavirus; COVID-19; safety

Corresponding author: MA Pei-zhi, E-mail: mpeizhi@163.com

(收稿日期: 2020-03-20 接受日期: 2020-03-26)

(本文编辑: 齐春会)