

氯喹抗新型冠状病毒感染的临床药理学综述

么雪婷, 崔诚, 刘东阳*, 李海燕*

(北京大学第三医院 药物临床试验机构, 北京 100089)

【摘要】最近我国科学家发现氯喹具有体外抗严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)活性。氯喹在临床上已有70多年的使用历史,安全性证据较多。氯喹体外抗病毒活性与瑞德西韦相近,初步临床研究发现氯喹临床疗效优于洛匹那韦/利托那韦,并可能具有抑制重型患者免疫风暴和预防性用药的潜力。目前已开展多项临床研究评价氯喹治疗新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)的疗效,但鉴于患者病情复杂,人群多样,而氯喹治疗COVID-19的给药剂量、频率和持续时间未经充分验证,可能会导致疗效不佳或出现严重不良事件,尤其是在老年和儿童等特殊人群患者。本文对氯喹的临床药理学特征进行了综述,希望对氯喹治疗COVID-19的临床应用提供参考。

【关键词】新型冠状病毒肺炎;氯喹;临床药理学

【中图分类号】 R978.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)02-0030-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.02.006

Clinical pharmacology progress of chloroquine in the treatment of corona virus disease 2019

YAO Xue-ting, CUI Cheng, LIU Dong-yang*, LI Hai-yan*

(Drug Clinical Trial Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100089, China)

氯喹(chloroquine)1944年开始应用于疟疾治疗,由于其广泛的免疫活性调节作用,逐渐以超说明书用药方式应用于治疗类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和肾病综合征等免疫性疾病。

近日,中国科学院武汉病毒研究所/生物安全大科学研究中心与军事科学院军事医学研究院国家应急防控药物工程技术研究中心开展联合研究,在筛选抗严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)药物时发现氯喹在体外对SARS-CoV-2分离株表现出良好的抗病毒效能。Wang等^[1]评估了7种药物的抗病毒效能,包括利巴韦林、喷昔洛韦、硝唑尼特、奈莫司他、氯喹以及2种广谱抗病毒药物瑞德西韦和法匹拉韦,研究表明在SARS-CoV-2感染的Vero E6细胞中,氯喹EC₅₀为1.13 μM,CC₅₀>100 μM,选择性指

数(selectivity index, SI)>88.5。氯喹在细胞水平上能有效抑制SARS-CoV-2的感染,氯喹抗病毒疗效的临床研究已启动,截至2020年2月19日,有10项临床试验在中国临床试验注册中心(www.chictr.org.cn)登记。中山大学附属第五医院发起的氯喹治疗新型冠状病毒肺炎疗效的前瞻性、开放性、多中心临床研究(登记号ChiCTR2000029609)显示,氯喹治疗新型冠状病毒肺炎患者5d内咽拭子核酸阴转率可达50%(5/10),远高于洛匹那韦/利托那韦的20%(2/10)^[2]。

本文综述了氯喹的作用机制及其特异性、临床前药效和安全性、临床安全性、临床药代动力学、临床药效动力学及临床用药推荐及其注意事项,以期氯喹合理用于治疗新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)。

作者简介:么雪婷,女,博士,助理研究员;研究方向:临床药理学、定量药理学;E-mail:yaoxueting2019@163.com

*通信作者:刘东阳,男,博士,副研究员;研究方向:临床药理学、定量药理学;E-mail:liudongyang@vip.sina.com

李海燕,女,大学本科,主任医师;研究方向:临床药理学、心血管疾病;E-mail:haiyanli1027@hotmail.com

1 药物作用机制及其特异性

氯喹通过阻止亚铁血红素聚合为疟原虫色素,后者是原虫的食物来源,而发挥抗疟作用。氯喹形成一种药物-疟原虫色素复合物,这种复合物插入聚合链,从而阻止进一步聚合。同时,游离亚铁血红素蓄积,对寄生虫产生毒性作用^[3]。氯喹也可以用于抗自身免疫治疗,他通过与转录因子结合作用于辅助性T-17细胞而发挥作用,并阻止细胞分化。同时,氯喹还激活转录因子Foxp3(forkhead box protein, Foxp3),促进调节性T细胞的形成,该细胞已被证明可以治疗自身免疫性疾病。氯喹也可以阻止Ⅱ型主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)自身抗原的表达,阻止CD₄⁺T细胞的激活,而改善自身免疫状态。

氯喹可能在SARS-CoV-2病毒侵染Vero E6细胞的过程中发挥作用^[1]。有研究推测,氯喹可通过提高病毒/细胞融合所需的细胞内pH值而阻断病毒感染,并能干扰严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和SARS-CoV-2的细胞受体血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)的糖基化过程,从而阻断人呼吸道上皮细胞的感染^[4-5]。

2 临床前药效和安全性

氯喹抗SARS-CoV-2研究并不是对氯喹的抗病毒活性的首次报道。2015年Farias等^[6]报道了氯喹在登革病毒2型感染的猕猴体内的抗病毒活性。与对照组动物病毒血症平均持续时间5.5 d相比,接受2次氯喹治疗的动物病毒血症平均持续时间为1.5 d,而接受预防性氯喹的动物病毒血症平均持续时间仅为0.25 d。2018年Tan等^[7]发现氯喹在体外对手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)相关肠病毒(包括EV-71)能够减少感染性病毒的产生, EV-71感染小鼠模型体内研究也证实其抗病毒效果。氯喹通过阻断病毒内化而显著抑制寨卡病毒感染,降低寨卡病毒感染小鼠模型的发病率和死亡率^[8]。氯喹在体外抑制甲型流感病毒(influenza A viruses H1N1和H3N2)、乙型流感病毒复制的研究早有报道^[9-10],

但氯喹抗病毒作用机制和体内疗效尚未被完全阐释。

3 临床安全性

氯喹已在临床上应用70余年,在处方剂量下,其安全性和耐受性良好,不良反应较少。Pereira等^[11]报道88例疟疾患者3 d内口服1050 mg氯喹(第1天450 mg,第2~3天300 mg)后,报告发生380例次不良事件(adverse event, AE),其中304例次(80%)为Ⅰ级,74例次(19.7%)为Ⅱ级,1例次(0.3%)为Ⅲ级(与药物无关),与药物有关或可能有关的AE发生296例次,均为轻中度,常见AE为瘙痒(56%)、头痛(38.6%)、腹痛(35.2%)、睡眠障碍(31.8%)、恶心(28.4%)、腹泻(20.5%),食欲不振、皮疹、肌肉疼痛和头晕发生率均超过5%,但无严重不良事件和不良事件导致的治疗终止发生。但长时间高剂量氯喹可能出现严重不良反应。氯喹相关不良反应有视网膜毒性,包括不可逆性黄斑病变、视网膜色素沉着改变和视野缺陷的视网膜病变、视觉障碍;心脏毒性,低血压、心律失常、传导障碍如束支传导阻滞/房室传导阻滞、QT间期延长、室性心动过速和室颤;皮肤及皮下组织毒性,包括皮疹、瘙痒、多形红斑、Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死松解症、剥脱性皮炎;血液和淋巴系统毒性,包括全血细胞减少、再生障碍性贫血、可逆性粒细胞缺乏症、血小板减少症和中性粒细胞减少症;神经系统毒性,包括惊厥、轻度和暂时性头痛、多神经病、急性锥体外系疾病;神经精神疾病,包括精神病、谵妄、焦虑、躁动、失眠、困惑、幻觉、人格变化、抑郁和自杀行为;免疫系统毒性,荨麻疹、过敏反应包括血管性水肿;低血糖^[12]。

4 临床药代动力学

健康人单次口服氯喹150~600 mg,表现出非线性药代动力学特征。氯喹口服给药后,被胃肠道迅速吸收,生物利用度可达78%~89%。氯喹广泛分布于组织和器官中,并且能够与血液细胞成分结合。约55%的氯喹与血浆蛋白结合。氯喹表观分布容积高达13 000~65 000 L(以全血浓度计算约200 L/kg,以血浆浓度计算约800 L/kg),氯喹及其主要代谢物与血小板和粒细胞高比例结合,并在血液细胞内蓄积,

导致稳态全血浓度比血浆浓度高出5~10倍^[13]。在动物组织分布研究中,氯喹以肝脏、脾脏、肾脏和肺为主要储存库,组织浓度是血浆浓度的200~700倍。氯喹是一种碱性胺,含有4-氨基喹啉核和亲脂性侧链,生理pH条件下,亲脂性氯喹被动扩散进入细胞,当进入溶酶体的酸性环境中时,氯喹质子化而可在细胞内蓄积^[13]。氯喹在白细胞等淋巴细胞中表现出显著的浓度蓄积。

约30%~50%氯喹经肝脏代谢,主要代谢产物为去乙基氯喹(desethylchloroquine)、双脱乙基氯喹(bisdesethylchloroquine)和7-氯-4-氨基喹啉(7-chloro-4-aminoquinoline)。口服给药后,氯喹迅速转化为去乙基氯喹,占到原型药物的20%~30%,去乙基氯喹清除缓慢,半衰期可达30~60 d^[13]。CYP2C8、CYP3A4和CYP2D6是氯喹主要代谢酶^[14],但体外和体内研究表明氯喹和去乙基氯喹也体现出对CYP3A4和CYP2D6两种酶的抑制作用。氯喹原型和代谢产物去乙基氯喹均能发挥药理学活性。

健康人单次静脉注射氯喹后血浆清除率约42.7 L/h,单次口服氯喹片后血浆清除率约为49.1 L/h^[15]。疟疾患者口服300 mg氯喹片后血浆清除率约为32.2 L/h^[16]。类风湿关节炎患者每天口服氯喹99~155mg长期用药后血浆清除率约21.4 L/h^[17]。由于氯喹在多种组织器官和血细胞中蓄积,体内排泄相当缓慢,半衰期可达20~60 d^[13]。健康人单次或多次给药后,60%的药物经尿液排出,其中约50%为氯喹原型药物,10%为去乙基氯喹。氯喹肾清除率约为总清除率的50%,除了肾小球滤过,还有较高比例的肾小管分泌。

5 暴露-效应关系

Frisk-Holmberg等^[18]报道了氯喹治疗类风湿关节炎患者($n=100$)每天口服氯喹250 mg持续2个月时稳态血清谷浓度与不良反应的关系,当谷浓度高于800 ng/mL时,80%患者发生了不良反应,而谷浓度低于400 ng/mL时,无患者发生不良反应。

6 临床用药推荐及其注意事项

美国食品药品监督管理局推荐氯喹治疗疟疾的

给药方案为成年人首日口服600 mg氯喹,6~8 h后口服300 mg氯喹,第2、3日每日口服300 mg氯喹;儿童按体重给药,起始剂量为10 mg/kg(但不超过600 mg),6 h后口服5 mg/kg,第2、3日每日口服5 mg/kg;氯喹用于预防疟原虫感染的给药方案为成年人口服300 mg氯喹,每周给药1次;儿童按体重给药,5 mg/kg(但不超过成人剂量),每周给药1次;氯喹治疗肠外阿米巴病的给药方案为每日1次口服600 mg氯喹,连续2 d,之后2~3周内,每日1次口服300 mg氯喹。

氯喹用药注意事项①对于如下情况,应禁用氯喹:对羟氯喹过敏的患者;具室性心律失常的病史,未纠正的低钾和(或)低镁血症,或心动过缓(心率 <50 次/min)和伴随使用QT间期延长药物的患者。②由于氯喹的心脏毒性和视网膜毒性,应密切关注患者的生命体征、心电图及视觉变化,如患者出现心脏毒性及视觉障碍,怀疑与用药有关,应停用氯喹,并密切观察。由于氯喹的长半衰期,即使在停止治疗后,心脏毒性、视网膜变化或视觉障碍仍可能继续。③对于患有疟疾及类风湿关节炎的孕妇也建议在孕期使用羟氯喹^[19],提示新冠病毒感染的孕妇可使用氯喹。④患有疟疾的儿童患者使用氯喹起始剂量建议为5 mg/kg,且最大剂量不超过300 mg。⑤氯喹经肝脏代谢和肾脏清除,肝肾功能不全会导致氯喹清除降低,而毒性风险增加,但在肝脏和肾脏功能不全的患者中尚无推荐的给药剂量。老年人常出现肝肾功能降低情况,在老年人用药时应密切监测肝功能和肾功能。⑥新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)中明确建议洛匹那韦/利托那韦(成人每粒200 mg/50 mg,每次2粒,每日2次,疗程不超过10 d)以及磷酸氯喹(成人500 mg,每日2次,疗程不超过10 d)可用于抗病毒治疗,其中利托那韦为CYP3A4的强抑制剂,而氯喹为CYP3A4的底物,因此不建议联用洛匹那韦/利托那韦与氯喹对新型冠状病毒肺炎进行治疗,也不建议CYP3A抑制剂(如强效抑制剂克拉霉素、伊曲康唑,中等抑制剂氟康唑、红霉素、维拉帕米),CYP3A诱导剂(如强效诱导剂苯妥因、利福平)和CYP2D6抑制剂(如强效诱导剂帕罗西汀、氟西汀,中等诱导剂米拉贝隆)合并氯喹进行治疗。必要时,可对氯喹进行药物浓度监测,以保证安全性。

体外抗 SARS-CoV-2 感染 Vero E6 细胞的研究表明,氯喹与在研的抗病毒药物瑞德西韦抗病毒活性相近(瑞德西韦 EC_{50} 为 $0.77 \mu\text{M}$, $CC_{50} > 100 \mu\text{M}$, $SI > 129.87$)^[1]。但与瑞德西韦相比,氯喹具有一定优势:①临床应用长达 70 余年,积累了大量临床安全性证据,用于广泛人群治疗的安全性可控;②在患有疟疾的孕妇、儿童和老年人群,以及患有类风湿关节炎等疾病患者中有大量研究和应用,能够为特定人群使用提供安全性和给药方案设计依据;③氯喹蓄积于组织和血细胞,半衰期长达 40 余天,可用于疟疾的预防性给药,Wang 等^[1]发现氯喹与 SARS-CoV-2 孵育后撤药仍然发挥抑制病毒效果 12 h(而瑞德西韦会失去抑制效果),因此氯喹对于 COVID-19 有预防性治疗的可能性;④氯喹具有免疫调节作用,理论上可抑制 SARS-CoV-2 重症患者引发的免疫风暴;⑤氯喹无专利问题,国内多家药企具备生产和销售资质,能够在短期内满足临床需求。综上所述,氯喹有望成为我国抗新型冠状病毒的重要治疗药物。

【参考文献】

- [1] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. *Cell Res*, 2020, doi: 10.1038/s41422-020-0282-06.
- [2] 夏瑾瑜. 临床试验方案:氯喹和洛匹那韦/利托那韦片治疗轻/普通型新型冠状病毒 2019-nCoV 感染者的疗效研究:一项前瞻性、开放性、多中心随机对照临床研究,2020[EB/OL]. [2020-02-08]http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49263.
- [3] Sullivan D J S, Gluzman I Y, Russell D G, et al. On the molecular mechanism of chloroquine's antimalarial action [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(21): 11865-11870.
- [4] Vincent M J, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. *Virology*, 2005, 2: 69.
- [5] Xu X, Chen P, Wang J, 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, doi:10.1007/s11427-020-1637-5.
- [6] Farias K J, Machado P R, Muniz J A, et al. Antiviral activity of chloroquine against dengue virus type 2 replication in Aotus monkeys [J]. *Viral Immunol*, 2015, 28(3): 161-169.
- [7] Tan Y W, Yam W K, Sun J, et al. An evaluation of Chloroquine as a broad-acting antiviral against Hand, Foot and Mouth Disease [J]. *Antiviral Res*, 2018, 149: 143-149.
- [8] Li C, Zhu X, Ji X, et al. Chloroquine, a FDA-approved Drug, Prevents Zika Virus Infection and its Associated Congenital Microcephaly in Mice [J]. *EBioMedicine*, 2017, 24: 189-194.
- [9] Ooi E E, Chew J S, Loh J P, et al. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine [J]. *Virology*, 2006, 3: 39.
- [10] Shibata M, Aoki H, Tsurumi T, et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine [J]. *J Gen Virol*, 1983, 64(5): 1149-1156.
- [11] Pereira D, Daher A, Zanini G, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetic evaluations of a new coated chloroquine tablet in a single-arm open-label non-comparative trial in Brazil: a step towards a user-friendly malaria vivax treatment [J]. *Malar J*, 2016, 15: 477.
- [12] FDA. ARALEN: Chloroquine Phosphate label [EB/OL]. (2018-06-02) [2020-02-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2018/006002s045lbl.pdf.
- [13] Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 31(4): 257-274.
- [14] Projean D, Baune B, Farinotti R, et al. In vitro metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(6): 748-754.
- [15] Gustafsson L L, Walker O, Alfvén G, et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1983, 15(4): 471-479.
- [16] Wetsteyn J C, De Vries P J, Oosterhuis B, et al. The pharmacokinetics of three multiple dose regimens of chloroquine: implications for malaria chemoprophylaxis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 39(6): 696-699.
- [17] Frisk-Holmberg M, Bergqvist Y, Domeij-Nyberg B. Steady state disposition of chloroquine in patients with rheumatoid disease [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983, 24(6): 837-839.
- [18] Frisk-Holmberg M, Bergqvist Y, Domeij-Nyberg B, et al. Chloroquine serum concentration and side effects: evidence for dose-dependent kinetics [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1979, 25(3): 345-350.
- [19] Gerosa M, Schioppo T, Meroni P L. Challenges and treatment options for rheumatoid arthritis during pregnancy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(11): 1539-1547.

收稿日期:2020-02-13

本文编辑:郭美晨