

· 综述 ·

· 新型冠状病毒肺炎尸体解剖专题 ·

氯喹类药物在新型冠状病毒肺炎治疗中的试用及其法医学毒理学研究进展

段祎杰*, 刘茜*, 赵枢泉, 黄芳, 任亮, 刘良, 周亦武

(华中科技大学同济医学院法医学系, 湖北 武汉 430030)

摘要: 氯喹类药物是一类历史悠久的处方药, 临床常用于抗疟疾及结缔组织病的治疗。2019年12月以来, 在我国各地和世界多国发生了由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎疫情。由于缺乏针对新型冠状病毒肺炎的药物, 导致该病迅速蔓延且死亡率较高, 因此亟待快速筛选抗SARS-CoV-2的特效药物, 已批准使用的抗疟药磷酸氯喹被证实具有抗SARS-CoV-2的作用, 并被纳入诊疗指南。但对磷酸氯喹引起急性中毒甚至死亡的风险意识也应同时加强, 当前临床推荐剂量及疗程较以往治疗疟疾用药剂量偏大, 多地已要求临床密切监测不良反应。本文从法医学的角度, 对氯喹类药物的药理作用、中毒与毒理作用机制、体内代谢与分布及法医学鉴定要点进行综述, 以期为法医学实践及临床工作提供帮助。

关键词: 法医学病理学; 法医学毒理学; 氯喹; 新型冠状病毒肺炎; 综述

中图分类号: DF795.1 文献标志码: A doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.00*

文章编号: 1004-5619(2020)02-0***-**



The Trial of Chloroquine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) and Its Research Progress in Forensic Toxicology

DUAN Yi-jie*, LIU Qian*, ZHAO Shu-quan, HUANG Fang, REN Liang, LIU Liang, ZHOU Yi-wu

(Department of Forensic Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Chloroquine is a long-established prescription drug that is often used clinically to treat malaria and connective tissue diseases. Since December 2019, COVID-19 (corona virus disease 2019) outbreaks caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) has occurred in China and many countries around the world. Due to the lack of drugs against COVID-19, the disease spreads rapidly and the mortality rate is relatively high. Therefore, specific drugs against SARS-CoV-2 need to be quickly screened. The antimalarial drug Chloroquine phosphate which has already been approved is confirmed to have an anti-SARS-CoV-2 effect and has been included in diagnostic and therapeutic guidelines. However, awareness of the risk of chloroquine phosphate causing acute poisoning or even death should be strengthened. The dosage used according to current clinical recommended dosage and course of treatment are larger than that of previous treatment of malaria. Many provinces have required close clinical monitoring of adverse reactions. This paper reviews the pharmacological effects, poisoning and toxicological mechanisms, *in vivo* metabolism and distribution, and forensic issues of chloroquine drugs, in order to provide help to forensic practice and clinical work.

Keywords: forensic pathology; forensic toxicology; chloroquine; corona virus disease 2019 (COVID-19); review

基金项目: 湖北省新型肺炎应急科技攻关资助项目(2020FCA003)

作者简介: 段祎杰(1986—), 男, 博士, 主检法医师, 助理研究员, 主要从事法医学病理学、法医学毒理学和神经系统发育障碍的遗传学研究; E-mail: gerichtsarzt@hotmail.com

作者简介: 刘茜(1980—), 女, 博士, 副教授, 主要从事法医学病理学和法医学毒理学教学、检案及研究; E-mail: caixe_liu0222@tom.com

通信作者: 周亦武, 男, 博士, 主任法医师, 教授, 主要从事法医学病理学和法医学毒理学教学、检案及研究; E-mail: zhoyiwu@hust.edu.cn

通信作者: 刘良, 男, 博士, 主任法医师, 教授, 主要从事法医学病理学和法医学毒理学教学、检案及研究; E-mail: liuliang@mails.tjmu.edu.cn

通信作者: 任亮, 男, 博士, 副主任法医师, 从事法医学病理学和法医学毒理学教学及研究; E-mail: 36918280@qq.com

*段祎杰和刘茜为共同第一作者

2019年12月以来,湖北武汉陆续出现因一种新型冠状病毒[简称“新冠病毒”,后被国际病毒分类委员会命名为severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2)]感染导致的肺炎病例。2020年2月11日世界卫生组织(World Health Organization, WHO)正式将该新冠病毒感染所致的疾病命名为新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)。目前,COVID-19疫情在我国及世界多国蔓延,截至2020年2月25日,全国累计报告确诊病例78064例,累计报告死亡病例2715例^[1],中国以外共有33个国家累计报告确诊病例2459例,死亡病例34例^[2]。SARS-CoV-2与严重急性呼吸道综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)同属于 β -冠状病毒属^[3-4]。COVID-19患者发病时常表现为发热、干咳、乏力,少数患者也可出现肌痛、咽痛、鼻塞、流涕、头痛和腹泻等症状,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、难以纠正的代谢性酸中毒和凝血功能障碍及多器官功能衰竭等^[5-7]。

由于SARS-CoV-2系首次出现,目前临床尚无针对该病毒的特效药物,因此寻找和开发出能针对性抑制SARS-CoV-2感染的特效药物成为当前的重要任务。然而新药研发周期长,短时间内难以获得高效、安全的抗SARS-CoV-2药物并用于临床治疗,因此从临床现有药物中筛选出具有抗SARS-CoV-2活性的药物就成为当前更快捷的选择^[8]。截至目前,全国注册的涉及新冠病毒疗法的临床试验已逾百项,主要涉及氯喹类抗疟药、阿比多尔、法匹拉韦及瑞德西韦(remdesivir)等抗病毒药物。其中,磷酸氯喹(chloroquine phosphate)和瑞德西韦已被证明在体外培养细胞中能有效抑制SARS-CoV-2的感染^[9]。2020年2月19日公布的《新型冠状病毒肺炎诊疗指南(试行第六版)》中,磷酸氯喹作为抗病毒治疗的药物被推荐使用^[7]。磷酸氯喹的药代动力学及临床不良反应均已较为明确,但由于新适应证的使用群体、用药剂量及时间均与以往有所不同,有导致不良反应甚至严重后果的风险。

值得注意的是,有关科研机构及政府部门已开始关注这个问题。2020年2月21日湖北省卫生健康委员会向湖北省各市、州、直管市卫生健康委员会及部、省属医疗机构下发《关于严密观察磷酸氯喹使用不良反应的通知》,通知提及中国科学院武汉病毒研究所通报磷酸氯喹中毒可导致急性死亡,要求各定点医院对在使用该药物治疗过程中出现的不良反应进

行严密观察,出现严重不良反应及时上报省卫生健康委员会。2月25日,澎湃新闻报道1例24h内服用1.8g(18片)磷酸氯喹的同类药物硫酸羟氯喹(hydroxychloroquine)导致精神异常、反复尖端扭转型室性心动过速的病例^[10]。因此,笔者认为有必要对氯喹类药物的药理作用、体内代谢与分布、中毒及毒理作用机制等进行全面综述,增进医务工作者、法医及民众对该类药物急性中毒的了解,对严重不良反应能及时发现、合理处置,减少因药物使用导致的不良反应甚至死亡。

1 概述

氯喹类药物均为4-氨基喹啉的衍生物,临床应用的氯喹类药物主要包括氯喹、羟氯喹等^[11]。氯喹于1934年被德国科学家合成,起初曾因被认为毒性过大而被搁置^[12],直至美国研究人员重新研究了这种药物,发现其对疟疾有效且临床使用安全^[13]。氯喹主要以磷酸盐的形式用于药物制剂,早期主要作为抗疟疾药物,治疗对氯喹敏感的恶性疟、间日疟、三日疟和肠外阿米巴病。随着其免疫调节活性的发现,亦被用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、结节病等结缔组织病和光敏感性疾病^[14]。羟氯喹于1946年合成,于1955年被认为是氯喹的安全替代品而上市^[15],目前在国内主要用于类风湿性关节炎、青少年慢性关节炎、盘状和系统性红斑狼疮及光敏感性疾病。此外,氯喹类药物还被用于治疗多形性胶质母细胞瘤、复发性皮肤基底细胞癌、迟发型皮肤卟啉症等疾病^[11]。

目前,国内市面销售的氯喹类药物剂型除磷酸氯喹有注射剂外,其他均为口服片剂。治疗间日疟时,氯喹口服总剂量为1200mg:第1日600mg顿服,或分2次服,每次300mg;第2、3日各服1次,每次300mg。预防用药时,每7~10d服氯喹1次,每次300mg^[16]。氯喹被用于治疗类风湿关节炎等疾病时的用法为:250mg/d,顿服或分2次服用,病情控制后(通常2~4个月)减至每周2次,每次250mg^[17]。值得注意的是,《新型冠状病毒肺炎诊疗指南(试行第六版)》中推荐的治疗剂量为成人每次500mg,每天2次,疗程不超过10d^[7,18]。2020年2月28日,国家卫生健康委员会下发《关于调整试用磷酸氯喹治疗新冠肺炎用法用量的通知》,调整试用用法用量为:体质量50kg以上者每次500mg,每日2次,疗程7d;体质量50kg及以下者第1、2天每次500mg、每日2次,第3~7天每次500mg、每日1次,疗程7d。同时进一步明确适用人群及禁忌证、注意事项^[19]。虽经过调整,但用量仍较以往治疗间日疟和类风湿关节炎的大。

临床治疗剂量下,氯喹的不良反应主要包括以下几项。(1)一般不良反应:头晕、头疼、眼花、食欲减退、恶心、腹痛、腹泻、耳鸣、烦躁等,多较轻,停药后可自行消失。(2)眼毒性:角膜弥漫性白色颗粒,停药后可消失;视网膜(黄斑)病变,常不可逆。(3)严重锥体外系症状,停药或经对症治疗后可缓解。(4)心脏毒性:可引起窦房结抑制,导致心律失常、休克,严重时可发生阿-斯综合征,导致死亡。(5)血液系统:溶血、再生障碍性贫血等,较罕见。(6)其他:药物性精神病、皮肤及附属器病变、神经肌肉系统病变等^[18]。羟氯喹的安全性较氯喹高,耐受性相对更好,不良反应主要包括胃肠道反应、皮肤损害、神经系统症状和眼病变^[11,17,20]。其中心脏毒性多为急性过程,视网膜病变为主的眼部毒性则主要因为长期使用药物而导致。

2 药理作用

氯喹类药物的主要药理作用包括:(1)抗疟作用;(2)免疫抑制作用;(3)抗感染作用;(4)日光保护作用;(5)抗血栓作用;(6)抗高脂血症和减少类固醇激素的作用;(7)诱导外周血淋巴细胞凋亡等^[11,17,20]。亲溶酶体机制是氯喹类药物发挥上述药理作用的核心机制。氯喹类药物溶于水后呈弱碱性,进入细胞后可通过质子化在溶酶体、高尔基体网状结构等酸性细胞器中积聚,从而影响溶酶体等细胞器的结构功能及相关酶的活性^[21-22]。此外,氯喹类药物的喹啉环可以与DNA双螺旋结构相互作用,抑制DNA复制、RNA转录及DNA与抗DNA抗体的结合^[23]。

氯喹类药物的抗病毒作用也一直受到研究人员的关注。磷酸氯喹通过改变内吞体的pH值从而抑制经由内吞体途径侵入细胞的病毒感染,如寨卡病毒^[24]。磷酸氯喹还可以通过抑制病毒基因的表达影响病毒复制。羟氯喹则在临床试验中表现出抗人类免疫缺陷病毒-1(human immunodeficiency virus-1, HIV-1)的作用^[25]。同时,诸多研究证明氯喹类药物具有抗冠状病毒作用。磷酸氯喹被证实实在小鼠模型中可抑制人冠状病毒OC43(human coronavirus-OC43, HCoV-OC43)的感染;可通过减少Vero E6细胞表面的血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体的末端糖基化、干扰病毒与ACE2受体的结合来安全地抑制SARS-CoV诱导的Vero E6细胞系中的病毒复制^[26-28]。此次COVID-19疫情发生以来,有研究^[4]发现,SARS-CoV-2刺突蛋白与SARS-CoV的S蛋白结构相似,也可经ACE2受体介导而干扰宿主的上皮细胞。中国科学院武汉病毒研究所和军事医学科学院毒物药物研究所的联合研究结果^[9]表

明,磷酸氯喹能在Vero E6细胞中有效抑制SARS-CoV-2的感染,且参照类风湿关节炎患者的治疗用药剂量(500 mg/d),血浆药物浓度理论上可达到有效治疗浓度。

3 中毒与毒理作用机制

氯喹类药物在临床应用中可导致包括心脏毒性、眼毒性在内的多种急性或慢性不良反应。而事实上,氯喹自问世以来就因较强的毒性及较窄的治疗浓度窗而备受争议,羟氯喹则因其较好的安全性和耐受性而得到更为广泛的应用。有报道^[29]显示,氯喹单次摄入1.5~2.0 g即可能致死,而WHO专家则认为通常一次性摄入1.5 g即可导致成年人中毒,2.0 g(30~50 mg/kg)为最小致死剂量。一项对51例严重氯喹中毒患者的回顾性研究^[30]发现,摄入5.0 g以上氯喹或血药质量浓度 ≥ 8 mg/L是死亡结局的准确预测指标,因此推荐上述剂量和血药质量浓度作为界定严重氯喹中毒的标准。成人过量服用氯喹的死亡率一般为10%~30%,但有时也可能高达90%^[31]。

氯喹中毒常见的症状和体征包括嗜睡、视觉障碍、癫痫、室性心律失常(室性心动过速、尖端扭转型室性心动过速等)、低血压(继发于血管舒张和心脏收缩力下降)、心脏传导阻滞、肺水肿、呼吸停止和严重低钾血症。此外还可以出现因上消化道出血导致的呕血及谵妄、人格改变、抑郁等精神症状^[32-34]。与致命结局相关的临床特征包括:单次摄入量 ≥ 5.0 g、低血压[收缩压 < 10.7 kPa(80 mmHg)]、QRS间期延长(> 120 ms)、室性心律失常和血中药物治疗质量浓度 ≥ 8 μ g/mL^[30,35]。

氯喹急性中毒导致的死亡主要与其心脏毒性作用有关,毒理作用机制可能主要涉及以下几个方面^[30,35-37]:(1)抑制三羧酸循环而影响细胞呼吸过程,影响心肌收缩力;(2)通过奎尼丁样作用抑制心肌细胞复极化,降低自律性,从而影响心传导系统;(3)使细胞外钾离子内流,导致低钾血症。因此,除了及时洗胃、密切心电图监护,对心律失常和低血压的控制是治疗氯喹中毒的基础。

羟氯喹相对氯喹安全性更高,动物实验结果^[38]显示,氯喹毒性为羟氯喹的2~3倍。有学者^[39]认为,一次性摄入超过4.0 g羟氯喹即可发生严重致死性心律失常而应被视为严重中毒,但也有服用36 g羟氯喹被成功抢救的报道^[40]。羟氯喹过量的临床表现和治疗原则与氯喹相似。

4 体内分布与代谢

氯喹类药物口服经由肠道快速吸收,氯喹口服溶

液生物利用率在52%~102%，口服片剂则在67%~114%^[41-43]。氯喹在体内的代谢主要在肝进行，氯喹通过侧链的氧化而被代谢，其主要代谢产物为去乙基氯喹^[43]。另有约19%的氯喹以原形经肾排泄，约8%随粪便排泄，氯喹也可由乳汁排出。服用氯喹后1~2 h血中药物浓度达到峰值，其中58%~61%的药物与血浆蛋白结合，血浆半衰期($T_{1/2}$)可达3~14 d并呈剂量依赖性^[41,43]。有研究^[43]结果显示，肝、脾、肾、肺是氯喹在体内蓄积的主要器官，在人体肌肉、脑组织中的药物浓度也远低于骨髓、肝、脾等组织。一组包含8例成年死者的研究结果^[44]显示，在给予治疗剂量时，人脑、肝、肾组织平均药物质量分数及范围分别为2.9(0.5~7.3) mg/kg、25(4.3~58) mg/kg、3(0.6~5.8) mg/kg。18例因过量服用(摄入量3.0~44.5 g)氯喹死亡的成年男性脑、肝、肾组织样本中平均药物质量分数及范围分别为16(2.8~50) mg/kg、410(200~750) mg/kg、303(110~640) mg/kg^[45]。另有5例氯喹致死者(摄入量3~20 g)血、尿及脑、肝、肾组织中的平均药物质量浓度(或质量分数)及范围分别为：10(3~16) mg/L、44(20~68) mg/L、12(10~16) mg/kg、392(150~900) mg/kg、280(70~470) mg/kg^[44,46-47]。一名16岁女孩吞服5 g磷酸氯喹后发生死亡，尸体检验发现其血液、玻璃体液、胆汁和肝组织内氯喹含量相当高，其中血液中的质量浓度高达252.15 mg/L^[48]。

羟氯喹具有和氯喹相似的药代动力学和体内代谢过程。口服后，羟氯喹被快速并几乎全部吸收，生物利用率为74%±13%，个体差异大^[41-42]。羟氯喹片剂的吸收 $T_{1/2}$ 约为4 h，血药峰浓度出现在服药后约3 h，全血平均浓度是血浆浓度的7倍，且羟氯喹可蓄积并长时间滞留在组织中，其血浆 $T_{1/2}$ 为16~36 d，全血 $T_{1/2}$ 约为32~56 d^[49]。1例使用羟氯喹堕胎死亡的女性，肝组织中药物质量分数为180 mg/kg^[46]。一名16岁男孩因摄入过量羟氯喹并在短时间内死亡，其心血、外周血、肝组织及尿液中的药物质量浓度(或质量分数)分别为61 mg/L、48 mg/L、71 mg/kg、970 mg/L^[50]。对1例摄入12 g羟氯喹而死亡幼儿的死后样本进行分析，发现其血液和肝组织中药物质量浓度(或质量分数)分别为104 mg/L、500 mg/kg^[51]。

5 氯喹类药物中毒的法医病理学鉴定

对疑似氯喹类药物中毒死亡案例的法医学鉴定应注意：(1)系统、全面地了解死者既往病史和死前的服药史；(2)进行系统、全面的尸体解剖检验，虽然大部分氯喹类药物为口服片剂，但也不能忽视注射剂的使用；(3)全面提取毒物分析检材，包括肝、脾、肾、肺、

血液(外周血、心血)、尿液等；(4)未经洗胃者应尽可能在其上消化道中寻找残存的药片，可能存在因药物腐蚀导致的上消化道出血；(5)怀疑氯喹类药物慢性中毒的死者，其视网膜、角膜以及心肌、心传导系统可能存在病变。

6 氯喹类药物中毒的现状与展望

氯喹类药物中毒导致的死亡在法医学鉴定实践中并不常见。笔者通过对氯喹类药物中毒致死案(病)例的不完全统计分析发现，所涉及死亡方式可涵盖自杀、他杀和意外，而且具有以下特征：(1)误服导致的中毒占大多数，且多发于儿童和使用氯喹类药物治疗的患者。此外应当注意的是，在部分医疗条件相对较差的地区，存在用氯喹类药物终止妊娠从而导致中毒的情况^[52-55]。(2)使用氯喹类药物他杀相对少见，仅见1例发生在夫妻间的案例^[56]。(3)近年利用氯喹类药物自杀或他杀的案件均较少见，已有报道均年代久远，可能与此类药物的使用减少及处方药购买制度逐步完善有关。(4)服用低剂量或者常量氯喹后中毒死亡的案例也可见报道^[32,34,37,57]。(5)存在因服用氯喹类药物导致精神障碍继发自杀的情况，应注意与直接利用该类药物自杀相鉴别^[32,34]。(6)部分长期服用氯喹类药物治疗结缔组织病的患者，可能存在不可逆的视网膜(黄斑)病变、心肌病、心传导系统病变和神经肌肉系统病变^[58-60]。

此次新冠肺炎疫情发生以来，氯喹类药物作为“老药新用”的代表已被应用于临床，有望对控制疫情起到重要作用。但目前推荐的剂量和疗程较以往其他适应证要偏大、偏长，是否会在后续临床实践中出现一些不良反应甚至严重不良反应还需密切关注。同时因为自媒体时代信息的快速传播，不能排除此类药物及其不良反应进入大众视野后利用此类药物自杀或他杀的情况再次出现。因此，有必要加强对此类药物及其毒理学特征的认识。

参考文献：

- [1] 卫生应急办公室. 截至2月25日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-02-26)[2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/741ce06130284a77bfbf699483c0fb60.shtml>. Health Emergency Office. Novel coronavirus pneumonia epidemic situation up to 24:00 on February 25[EB/OL]. (2020-02-26)[2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/741ce06130284a77bfbf699483c0fb60.shtml>.
- [2] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 36[EB/OL]. (2020-

- 02-25)[2020-02-27]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200225-sitrep-36-covid-19.pdf?sfvrsn=2791b4e0_2.
- [3] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [4] 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.
- [5] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [6] ZHANG J J, DONG X, CAO Y Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China[J]. *Allergy*, 2020. doi:10.1111/all.14238.
- [7] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知: 国卫办医函[2020]145号[Z/OL]. (2020-02-18) [2020-02-19]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.
General Office of National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan (trial version sixth): Guo Wei Ban Yi Han [2020] No.145[Z/OL]. (2020-02-18) [2020-02-19]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.
- [8] 蓝巧帅, 夏帅, 周洁, 等. 新型冠状病毒 SARS-CoV-2 感染治疗中的“老药新用”[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020. (2020-02-24) [2020-02-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1206.R.20200221.1900.002.html>.
LAN Q, XIA S, ZHOU J, et al. New use of drugs in the treatment of SARS-CoV-2 infection[J]. *Zhongguo Lin Chuang Yao Li Xue Yu Zhi Liao Xue*, 2020. (2020-02-24) [2020-02-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1206.R.20200221.1900.002.html>.
- [9] 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/s41422-020-0282-0.
- [10] 朱轩. 武汉一女子未感染新冠, 却网购并过量服用处方药被送 ICU[EB/OL]. (2020-02-25) [2020-02-28]. https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_6148935.
ZHU X. A woman in Wuhan was sent to ICU for online shopping and overdose of prescription drugs without infection novel coronavirus[EB/OL]. (2020-02-25) [2020-02-28]. https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_6148935.
- [11] BROWNING D J. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy[M]. New York: Springer-Verlag, 2014.
- [12] WARHURST D C. Antimalarial drugs II: Current antimalarials and new drug development[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1985, 6: 302-304. doi:10.1016/0165-6147(85)90140-3.
- [13] BERLINER R W, EARLE D P, TAGGART J V, et al. Studies on the chemotherapy of the human malarial. VI. The physiological disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline[J]. *J clin invest*, 1948, 27(3 Pt 2): 98-107. doi:10.1172/JCI101980.
- [14] AVARINO A, BOELAERT J R, CASSONE A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases?[J]. *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(11): 722-727. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
- [15] TZEKOV R. Ocular toxicity due to chloroquine and hydroxychloroquine: Electrophysiological and visual function correlates[J]. *Doc Ophthalmol*, 2005, 110(1): 111-120. doi:10.1007/s10633-005-7349-6.
- [16] 卫生部办公厅. 抗疟药使用原则和用药方案(修订稿): 卫办疾控发[2009]106号[Z/OL]. (2009-06-24) [2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/bgt/s9512/200907/7e3faa5faad4483b8305917c1ec9027d.shtml>.
General office of the ministry of health. Principles for the use of antimalarial drugs and drug regimens (revised version): Wei Ban Ji Kong Fa [2009] No.106[Z/OL]. (2009-06-24) [2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/bgt/s9512/200907/7e3faa5faad4483b8305917c1ec9027d.shtml>.
- [17] 梁永广, 赵秀杰. 抗疟药的非抗疟作用[J]. *医药导报*, 2003(S1): 61-62.
LIANG Y, ZHAO X. Non antimalarial effect of antimalarials[J]. *Yi Yao Dao Bao*, 2003(S1): 61-62.
- [18] 广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识[J/OL]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43. (2020-02-20) [2020-02-27]. <http://rs.yiigle.com/yu-fabiao/1182323.htm>. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019.
The 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 phosphate[J/OL]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*,

- 2020, 43. (2020-02-20)[2020-02-27]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182323.htm>.
- [19] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于调整试用磷酸氯喹治疗新冠肺炎用法用量的通知: 国卫办医函[2020]165号[Z/OL]. (2020-02-28)[2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/0293d017621941f6b2a4890035243730.shtml>.
General Office of National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice concerning the adjustment of the trial-use dosage of chloroquine phosphate in the treatment of new coronary pneumonia: Guo Wei Ban Yi Han [2020] No.165[Z/OL]. (2020-02-28)[2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/0293d017621941f6b2a4890035243730.shtml>.
- [20] 张江林, 黄烽. 羟氯喹的药理作用及在风湿性疾病中的应用[J]. 解放军药学报, 2000, 16(2): 85-88. doi: 10.3969/j.issn.1008-9926.2000.02.010.
ZHANG J L, HUANG F. Pharmacology and use of hydroxychloroquine in rheumatic diseases[J]. Jie Fang Jun Yao Xue Xue Bao, 2000, 16(2): 85-88.
- [21] KAUFMANN A M, KRISSE J P. Lysosomal sequestration of amine-containing drugs: Analysis and therapeutic implications[J]. J Pharm Sci, 2007, 96(4): 729-746. doi: 10.1002/jps.20792.
- [22] GINSBURG H, GEARY T G. Current concepts and new ideas on the mechanism of action of quinoline-containing antimalarials[J]. Biochem Pharmacol, 1987, 36(10): 1567-1576. doi: 10.1016/0006-2952(87)90038-4.
- [23] CIAK J, HAHN F E. Chloroquine: Mode of action[J]. Science, 1966, 151(3708): 347-349. doi: 10.1126/science.151.3708.347.
- [24] DELVECCHIO R, HIGA L M, PEZZUTO P, et al. Chloroquine, an endocytosis blocking agent, inhibits zika virus infection in different cell models[J]. Viruses, 2016, 8(12). doi: 10.3390/v8120322.
- [25] SPERBER K, LOUIE M, KRAUS T, et al. Hydroxychloroquine treatment of patients with human immunodeficiency virus type 1[J]. Clin Ther, 1995, 17(4): 622-636. doi: 10.1016/0149-2918(95)80039-5.
- [26] KEYAERTS E, VIJGEN L, MAES P, et al. *In vitro* inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 323(1): 264-268. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085.
- [27] VINCENT M J, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J]. Virol J, 2005, 2: 69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
- [28] KEYAERTS E, LI S, VIJGEN L, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(8): 3416-3421. doi: 10.1128/AAC.01509-08.
- [29] WENIGER H. Review of side effects and toxicity of chloroquine[Z/OL]. Geneva: World Health Organization, 1979. (1979-06-12)[2020-02-18]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65773/WHO_MAL_79.906.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- [30] RIOU B, BARRIOT P, RIMAILHO A, et al. Treatment of severe chloroquine poisoning[J]. N Engl J Med, 1988, 318(1): 1-6. doi: 10.1056/NEJM198801073180101.
- [31] LING N W A, TSZ F C I, GRAHAM C A. Hydroxychloroquine overdose: Case report and recommendations for management[J]. Eur J Emerg Med, 2008, 15(1): 16-18. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3280adb56.
- [32] GOOD M I, SHADER R I. Lethality and behavioral side effects of chloroquine[J]. J Clin Psychopharm, 1982, 2(1): 40-47. doi: 10.1097/00004714-198202000-00005.
- [33] BHASIN D K, CHHINA R S. Chloroquine phosphate induced haematemesis[J]. Hum Toxicol, 1989, 8(5): 387-388. doi: 10.1177/096032718900800511.
- [34] GOOD M I, SHADER R I. Behavioral toxicity and equivocal suicide associated with chloroquine and its derivatives[J]. Am J Psychiatry, 1977, 134(7): 601-798. doi: 10.1176/ajp.134.7.798.
- [35] JAEGER A, SAUDER P, KOPFERSCHMITT J, et al. Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs[J]. Med Toxicol Adverse Drug Exp, 1987, 2(4): 242-273. doi: 10.1007/bf03259868.
- [36] BAGUET J P, TREMEL F, FABRE M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders[J]. Heart, 1999, 81(2): 221-223. doi: 10.1136/hrt.81.2.221.
- [37] 姜匡华. 小剂量氯喹引起阿—斯综合征死亡一例报告[J]. 江西医学院学报, 1984(1): 91-92, 76.
LOU K H. A case report of death Adams-Stokes syndrome caused by low dose chloroquine[J]. Jiang Xi Yi Xue Yuan Xue Bao, 1984(1): 91-92, 76.
- [38] JORDAN P, BROOKES J G, NIKOLIC G, et al. Hydroxychloroquine overdose: Toxicokinetics and management[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1999, 37(7): 861-864. doi: 10.1081/ctt-100102466.
- [39] YANTURALI S, AKSAY E, DEMIR O F, et al. Massive hydroxychloroquine overdose[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48(3): 379-381. doi: 10.1111/j.0001-5172.2004.0302.x.
- [40] de OLANO J, HOWLAND M A, SU M K, et al. Toxicokinetics of hydroxychloroquine following a

- massive overdose[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(12): 2264.e5-2264.e8. doi:10.1016/j.ajem.2019.158387.
- [41] GUSTAFSSON L L, WALKER O, ALVAN G, et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1983, 15(4): 471-479. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb01532.x.
- [42] TETT S, CUTLER D, DAY R. Antimalarials in rheumatic diseases[J]. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1990, 4(3): 467-489. doi:10.1016/s0950-3579(05)80004-4.
- [43] DUCHARME J, FARINOTTI R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 31(4): 257-274. doi:10.2165/00003088-199631040-00003.
- [44] PROUTY R W, KURODA K. Spectrophotometric determination and distribution of chloroquine in human tissues[J]. *J Lab Clin Med*, 1958, 52(3): 477-480.
- [45] KIEL F W. Chloroquine suicide[J]. *JAMA*, 1964, 190: 398-400. doi:10.1001/jama.1964.03070170139030.
- [46] BONNICHSEN R, MAEHLY A C. Two fatal poisonings by chloroquine and by hydroxychloroquine[J]. *J Forensic Sci Soc*, 1965, 5(4): 201-202. doi:10.1016/s0015-7368(65)70268-5.
- [47] ROBINSON A E, COFFER A I, CAMPS F E. The distribution of chloroquine in man after fatal poisoning[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1970, 22(9): 700-703. doi:10.1111/j.2042-7158.1970.tb12756.x.
- [48] CISZOWSKI K, WINNIK L, GROSZEK B, et al. Acute chloroquine intoxication--rare, but always serious: Case reports and literature review[J]. *Przegl Lek*, 2005, 62(6): 501-507.
- [49] TETT S E, CUTLER D J, DAY R O. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets assessed with deconvolution techniques[J]. *J Pharm Sci*, 1992, 81(2): 155-159. doi:10.1002/jps.2600810211.
- [50] DALLEY R A, HAINSWORTH D. FATAL PLAQUE-NIL POISONING[J]. *J Forensic Sci Soc*, 1965, 5(2): 99-101. doi:10.1016/s0015-7368(65)70251-x.
- [51] KEMMENOE A V. An infant fatality due to hydroxychloroquine poisoning[J]. *J Anal Toxicol*, 1990, 14(3): 186-188. doi:10.1093/jat/14.3.186.
- [52] DIOP N M, DIAW D A, BODJONA J P, et al. Acute chloroquine poisoning in Le Dantec Teaching Hospital[J]. *Dakar Med*, 2005, 50(2): 72-76.
- [53] 冯娟, 王华. 儿童药物中毒后合并肺不张一例分析[J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(6): 918-920. doi:10.11655/zgywylc2017.06.061.
- FENG J, WANG H. Analysis of a case of pulmonary atelectasis after drug poisoning in children[J]. *Zhongguo Yao Wu Yu Lin Chuang*, 2017, 17(6): 918-920.
- [54] 金雄章, 王功立. 误服大量氯喹引起急性中毒死亡2例报告[J]. *中国寄生虫病防治杂志*, 1995(3): 172.
- JIN X Z, WANG G. L Two cases of acute poisoning and death caused by taking large amount of chloroquine by mistake[J]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Bing Fang Zhi Za Zhi*, 1995(3): 172.
- [55] 杨素高, 覃从周. 误服过量氯喹引起中毒死亡一例[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 1989(3): 4.
- YANG S, TAN C. A case of poisoning and death caused by overdose of chloroquine[J]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*, 1989(3): 4.
- [56] POHLMANN K, KIJEWski H. Chloroquine as a poison in murder. Report of fatalities after criminal or suicidal chloroquine administration[J]. *Arch Kriminol*, 1990, 186(3/4): 85-90.
- [57] 朱显光. 口服常量氯喹致死一例报告[J]. *云南医药*, 1987(5): 269-288.
- ZHU X G. A case of death caused by oral constant chloroquine[J]. *Yun Nan Yi Yao*, 1987(5): 269-288.
- [58] BAGUET J P, TREMEL F, FABRE M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders[J]. *Heart*, 1999, 81(2): 221-223. doi:10.1136/hrt.81.2.221.
- [59] PARODI A, REGESTA G, REBORA A. Chloroquine-induced neuromyopathy. Report of a case[J]. *Dermatologica*, 1985, 171(3): 203-205.
- [60] IGLESIAS C G, RODRIGUEZ R J, ROJO O J. Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine[J]. *Br Heart J*, 1993, 69(5): 451-452. doi:10.1136/hrt.69.5.451.

(收稿日期:2020-02-28)

(本文编辑:于笑天)