

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.003

新型冠状病毒肺炎诊疗方案推荐的潜在抗病毒药物述评*

王 斌, 张 瑜, 陈碧翠, 钟明康[△]

(复旦大学附属华山医院, 上海 200040)

摘要:目的 为临床抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)治疗及药学监护提供参考。方法 结合 SARS-CoV-2 的特点和可能的致病机理, 围绕国家卫生健康委员会《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐的潜在抗病毒药物, 以及中国药学会《新型冠状病毒感染: 医院药学工作指导与防控策略专家共识》的相关内容, 从这些药物的背景信息、药理作用、药物警戒等方面进行综合述评。结果与结论 通过综合述评, 为临床新型冠状病毒肺炎的抗病毒治疗及药学监护提供了药物治疗学相关知识, 也为抗 SARS-CoV-2 的药物研究提供了参考。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 诊疗方案; 抗病毒药物; 述评

中图分类号: R978.7; R184

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)06-0010-06

Review of Potential Antiviral Drugs Recommended by the Diagnosis and Treatment Plan for the Coronavirus Disease 2019

WANG Bin, ZHANG Yu, CHEN Bicui, ZHONG Mingkan

(Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, China 200040)

Abstract: Objective To provide reference for clinical treatment of the severe acute respiratory syndrome - coronavirus -

*基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81872938); 上海市青年科技英才扬帆计划项目(19YF1405700)。

第一作者: 王斌, 女, 主任药师, 研究方向为药物耐药及不良反应机制, (电子信箱) wangbin@huashan.org.cn。

[△]通信作者: 钟明康, 男, 主任药师, 研究方向为治疗药物在体内的变化过程及其影响研究, (电子信箱) mkzhong_hs@126.com。

(40 mL)洗涤; 有机相经硫酸钠干燥后减压浓缩, 得粗产物, 即为化合物 9 (中间体, 1.5 g, 70%)。

2.8 成品 1 的制备

将中间体 9 (12.9 g, 20.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中, 冷却至 0℃, 缓慢加入 37% HCl (20 mL); 升温至室温, 搅拌 5 h; 依次加入水 (100 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 淬灭反应; 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 有机相经饱和盐水溶液 (50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得成品 1 (8.3 g, 69%)。

3 讨论

瑞德西韦的合成方法主要有 2 种。一代工艺, 首先是化合物 6 在丁基锂的作用下与丁内酯 5 进行糖苷化反应; 化合物 4 接着进行氰基化反应, 紧接着进行脱苄基保护得到化合物 2; 化合物 2 再与化合物 7 反应, 得到消旋的化合物 1, 最终进行 SFC 拆分, 得到手性化合物 1; 总收率为 1.12%^[3-4]。第一代合成工艺需要进行 SFC 拆分, 很难大规模工业化生产。二代工艺, 第一步的糖苷化反应使用碘代物 (化合物 11) 取代一代工艺中的溴代物, 并使用格氏试剂进行卤素交换, 产率为 40%, 高于一代工艺; 氰基化反应和醚的脱苄基反应条件经过优化后, 产率和纯度都有较大幅度提高, 顺利得到化合物 2; 化合物 2 的邻位顺式双羟基通过保护, 高产率顺利得到化合物 10; 化合物 10 与单一构型的 12 进行反应, 再进行脱保护反应, 顺利得到手性化合物 1。总

收率为 12.71%^[4-5]。第二代合成工艺是手性合成, 很好地避免了 SFC 拆分这一情况。但目前这 2 种工艺方法都存在化合物 2 制备收率低而影响产品质量和总收率的问题

本研究中参考文献^[1-5], 采用图 3 所示合成路线, 对化合物 4 的制备工艺进行优化, 以叔丁基二苯基氯硅烷 (TBDPSiCl) 进行保护, 提高了产品的反应转化率和产品的光学纯度, 使得化合物 4 的制备收率显著提高 20%, 总收率达 21.3%, 使瑞德西韦制造成本显著下降。该方法适合大规模工业化生产。

参考文献:

- [1] 吉利德科学公司. 用于治疗副黏病毒科病毒的方法和化合物: 中国, 103052631B[P]. 2015-11-25.
- [2] DUSTIN S, RICHARD L MACKMAN. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f] [triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses[J]. Med Chem, 2017, 60: 1648-1661.
- [3] 吉利德科学公司. 治疗丝状病毒科病毒感染的方法: 中国, 107073005A[P]. 2017-08-17.
- [4] TRAVIS K WARREN, SINA B. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys[J]. Nature, 2016, 531: 381-385.
- [5] ALIOS BIOPHARMA, INC. Substituted Nucleosides, Nucleotides and Analogues Thereof: WO, 2019/053696 A1[P]. 2019-03-21.

(收稿日期: 2020-02-26; 修回日期: 2020-03-13)

2 (SARS-CoV-2) and pharmaceutical care of patients. **Methods** Based on the characteristics and possible pathogenesis of the SARS-CoV-2, the potential antiviral drugs recommended by the *Diagnosis and Treatment Plan for the COVID-19* (Trial Version 7) released by the National Health Commission (NHC) and the relevant contents of the *Novel Coronavirus Infection: Expert Consensus on the Guidance of Hospital Pharmacy Work and Prevention and Control Strategy* released by Chinese Pharmaceutical Association, the background information, pharmacological action and pharmacovigilance of these drugs were reviewed. **Results and Conclusion** Through the comprehensive review, it provides the knowledge of therapeutic pharmacology for the antiviral treatment of the COVID-19 and pharmaceutical care of patients, and also provides the reference for the research of antiviral drugs for the SARS-CoV-2.

Key words: coronavirus disease 2019; diagnosis and treatment plan; antiviral drugs; review

2019年12月,新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情在我国武汉暴发并迅速蔓延。目前,中国乃至全世界对新冠肺炎的治疗均处于基于经验的尝试、总结、推荐、否定、新推荐的摸索状态,使用的药物均为上市药物的超药品说明书使用,以及未上市药物的特批新药临床试验用药,临床治疗方案和疗效被最快速度地用于研究并反馈临床。基于此,国家卫生健康委员会(简称国家卫健委)在短时间内相继推出了7版试行版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(简称诊疗方案),中国药学会也发布了《新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识》(简称专家共识)。现就诊疗方案推荐的潜在抗病毒药物的背景信息、药理作用、药物警戒等进行综合评述,为临床抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2)肺炎的治疗和药学监护,以及抗SARS-CoV-2药物的研究提供参考。

1 洛匹那韦/利托那韦

1.1 背景信息

目前,洛匹那韦/利托那韦的剂型有片剂,规格为200 mg/50 mg,商品名克力芝,美国艾伯维制药厂生产,适用于与其他抗逆转录病毒药物联用,治疗获得性免疫缺陷病毒(HIV)感染。2020年1月29日,深圳市卫生健康委员会主任罗乐宣表示,已启动新冠肺炎的抗病毒治疗临床研究——“洛匹那韦/利托那韦和干扰素- α 2b在新型冠状病毒感染患者中的疗效和安全性药理作用和疗效”,登记号为ChiCTR2000029308。2020年3月3日,被国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐作为抗病毒试用药物,用法用量为成人每次400 mg/100 mg(2片),每日2次,疗程不超过10 d。

1.2 药理作用

洛匹那韦为HIV蛋白酶抑制剂,可阻断HIV病毒Gag-Pol蛋白的分裂,导致产生未成熟、无感染力的病毒颗粒。利托那韦为HIV天冬氨酸蛋白酶抑制剂,使该酶无法处理Gag-Pol蛋白的前体,导致生成非成熟形态HIV颗粒,使病毒无法启动新的感染周期。利托那韦可抑制CYP3A介导的洛匹那韦代谢,从而产生更高的洛匹那韦浓度。鉴于SARS-CoV-2和HIV病毒同属RNA病毒,治疗方面可能存在共性。知名感染领域专家、上海市公共卫生临床中心卢洪洲教授认为,在病

毒的复制组装过程中,SARS-CoV-2可能与HIV有相似的蛋白功能,从而使洛匹那韦/利托那韦等针对HIV的蛋白酶抑制剂在抗SARS-CoV-2时可能发挥作用。临床也发现应用克力芝治疗新冠肺炎有效的案例,但目前还不清楚对其他病例是否普遍有效,需要后续观察。

1.3 药物警戒

1)服用方法:整片吞咽,不能咀嚼、掰开或压碎。

2)特殊人群用药建议:不推荐2岁以下儿童、重度肝功能不全患者使用。因该药肾脏清除率极低,血浆蛋白结合率强,故肾功能不全者、血液透析、腹膜透析患者无需调整剂量;因孕期暴露于洛匹那韦的出生缺陷发生率与一般人群相当,故妊娠期可使用,且妊娠期和哺乳期患者无需调整剂量,但不推荐孕妇采用1日剂量1次服用的方法;对于体质量低于40 kg或体表面积[BSA = 身高(cm) × 体质量(kg)/3600] 0.6 ~ 1.4 m²且可吞服药片的儿童,每次100 mg/25 mg(口服液),每日2次。

3)不良反应:最常见的不良反应有腹泻、恶心、呕吐,始自治疗初期;高脂血症稍后出现;有发生胰腺炎的报道;与核苷类反转录酶抑制剂联用时有肌酸磷酸激酶(CPK)增高,以及肌痛、肌炎和横纹肌溶解(罕见)的报道。

4)相互作用:洛匹那韦和利托那韦均为细胞色素P450 CYP3A抑制剂,不能与抗痛风药秋水仙碱,抗肺动脉高血压药西地那非、伐地那非,抗心律失常药胺碘酮,抗精神病药物喹硫平,夫西地酸,沙美特罗,利伐沙班,麦角生物碱类等主要依赖CYP3A清除且血药浓度高会引起严重和/或致命不良事件的药物同时服用;如患者正接受羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂治疗,推荐使用普伐他汀或氟伐他汀,避免用阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀;与镇静催眠药咪达唑仑、三唑仑合用可引起过度镇静。禁止与CYP3A诱导剂联用,以免引起本药血浆浓度降低而影响临床疗效,如含有圣约翰草(贯叶连翘提取物)的草药制剂,抗结核药物利福平。除非确定潜在治疗作用大于发生全身性糖皮质激素效应的危险性,否则不推荐与氟替卡松或其他糖皮质激素联用。

2 瑞德西韦注射剂(remdesivir)

2.1 背景信息

瑞德西韦是美国吉利德科学公司在研药品,正在刚果(金)开展治疗埃博拉出血热的Ⅱ期和Ⅲ期临床研究。目前尚未在任何国家获得批准上市,其安全性和有效性未被证实,亦无针对新冠肺炎的临床研究数据。在无任何获批治疗方案时,美国治疗医生权衡风险和获益后提出用药请求,在当地监管机构的支持下,吉利德科学公司提供了试验性药物瑞德西韦,用于少数 SARS-CoV-2 感染者的急症治疗,并于 2020 年 1 月 31 日在权威医学期刊《新英格兰医学杂志》(NEJM)报道了美国第 1 例 SARS-CoV-2 感染患者的诊疗过程,显示出瑞德西韦在新冠肺炎患者治疗中的一些潜力。2020 年 2 月 3 日,瑞德西韦开始在中国进行随机、双盲、对照Ⅲ期临床研究,以确定其对 SARS-CoV-2 感染者是否安全、有效。2020 年 1 月 21 日,中国科学院武汉病毒研究所申报了瑞德西韦的中国发明专利(抗 2019 新型冠状病毒的用途),并将通过 PCT(专利合作协定)途径进入全球主要国家。

2.2 药理作用

瑞德西韦属核苷类似物,为 RNA 聚合酶(RdRp)抑制剂,可通过抑制病毒核酸合成而发挥抗病毒作用。在体外和动物模型中,瑞德西韦证实了对严重急性呼吸综合征(SARS)和中东呼吸综合征(MERS)的病毒均有活性。这 2 种病毒也属冠状病毒,与 SARS-CoV-2 在结构上非常相似,故瑞德西韦被考虑作为潜在的抗 SARS-CoV-2 治疗药物。

3 阿比多尔

3.1 背景信息

目前,阿比多尔有片剂、胶囊、颗粒 3 种剂型,规格均为 0.1 g。由前苏联药物化学研究中心研制,属非核苷类抗病毒药物。1993 年在俄罗斯首次上市,用于治疗 and 预防 A 型和 B 型流感病毒等引起的上呼吸道感染。2006 年,阿比多尔进入中国市场,截至目前在国内有 5 家药企获得批准生产,包括石药控股集团有限公司、石家庄四药有限公司、江苏吴中集团有限公司、江苏涟水制药有限公司以及海南先声药业有限公司。2010 年阿比多尔成为甲型 H1N1 流感的抗病毒治疗推荐药物。2016 年,中国医师协会主编的《合理应用抗流行性感冒病毒药物治疗流行性感冒专家共识》推荐应用于抗流感病毒。2018 年,钟南山主编的《流行性感冒临床路径释义》《社区获得性肺炎临床路径释义》中也推荐应用。2019 年,国家卫健委《流行性感冒诊疗方案(2019 年版)》中推荐应用。2020 年 3 月 3 日,被国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》作为抗病毒试用药物入选,建议用法用量为成人每次 200 mg(2 片),

每日 3 次,疗程不超过 10 d。

3.2 药理作用

阿比多尔对流感病毒(influenza virus)、呼吸道合胞病毒(RSV)、鼻病毒(HRV-14)、SARS 冠状病毒(SARS-CoV)、副流感病毒(PIV-3)等 RNA 病毒均有抑制作用。其作用机制,一是通过抑制病毒表面的血凝素构象变化,阻止病毒在宿主细胞表面吸附内吞,同时抑制病毒包膜与宿主细胞内吞囊泡膜融合,抑制病毒进入宿主细胞,减少起始病毒量^[1-2];二是通过激活 2,5-寡聚腺苷酸合成酶(OAS),诱导干扰素生成,降解病毒 mRNA,阻止病毒复制,进一步清除病毒^[3-4];三是通过增加 T 淋巴细胞计数,提高巨噬细胞吞噬功能,增强非特异性免疫,缩短病程、减轻症状^[5]。新冠肺炎疫情期间,中国工程院院士、国家卫健委高级别专家组成员李兰娟团队的最新研究发现,体外细胞试验结果显示,阿比多尔在 10~30 μmol/L 浓度下,与药物未处理的对照组比较,能有效抑制 SARS-CoV-2 达 60 倍,且显著抑制病毒对细胞的病变效应。鉴于阿比多尔对病毒的阻内吞、阻融合,对人体的干扰素诱导及免疫调节作用,以及体外细胞试验显示的 SARS-CoV-2 抑制作用,阿比多尔被考虑作为潜在的抗 SARS-CoV-2 药物,被列入国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》。

3.3 药代动力学特点

口服吸收迅速,分布广泛。血浆蛋白结合率高,组织浓度高,可透过血脑屏障^[6]。主要经过肝脏和肠道中的 CYP3A4 代谢,主要代谢器官为肝脏,肝肠循环现象微弱。代谢产物经胆汁排泄入肠,最终随粪便排出体外,极少量经尿液排泄^[7]。

3.4 药物警戒

1)特殊人群用药建议:据文献资料,在俄罗斯,阿比多尔可用于 2 岁以上儿童的流感治疗,我国尚无相关儿童临床研究数据;严重肾功能不全者慎用;用于妊娠期和哺乳期妇女的疗效与安全性尚不明确;65 岁以上老年人用药的安全有效性尚不明确。

2)不良反应:不良事件发生率约为 6.2%,主要表现为恶心、腹泻、头昏和血清转氨酶增高。目前尚无类似谵妄和行为异常、癫痫发作等奥司他韦相关精神神经性不良事件报道。

3)相互作用:阿比多尔主要经过肝脏和肠道中的 CYP3A4 代谢^[8],与 CYP3A4 抑制剂和诱导剂之间可能存在药物相互作用,对 UGT1A9 和 UGT2B7 亦有抑制作用^[9],可改变经此途径代谢的药物的药代动力学特征。

4 利巴韦林

4.1 背景

利巴韦林(ribavirin)又名病毒唑,国内于 1986 年

批准用于临床,目前有片剂(200,400,600 mg)、胶囊(200 mg)、溶液(40 mg/mL)3种剂型,是一种具有广谱抗病毒活性的核苷类似物,对呼吸道合胞病毒(RSV)有抑制作用,用于治疗RSV引起的病毒性肺炎与支气管炎,但抗感冒病毒感染不推荐使用。利巴韦林对丙型肝炎病毒(HCV)具有抑制作用,作为联合治疗的一部分成为我国现阶段丙型肝炎治疗的主要方案^[10]。利巴韦林曾是2003年抗击“非典”疫情期间的明星药。《丙型肝炎防治指南(2015年新版)》推荐,利巴韦林可应用于所有基因型HCV无治疗禁忌证现症感染患者。2020年3月3日被国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》作为抗病毒试用药物入选,方案建议将利巴韦林与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用,成人每次500 mg,每日2~3次,静脉输注,疗程不超过10 d。

4.2 药理作用

利巴韦林为针对多种RNA和DNA病毒的广谱抗病毒药物,可干扰病毒mRNA的合成,主要用于丙型肝炎和病毒性出血热的治疗。目前认为,利巴韦林抗病毒的作用机制有4种,包括间接作用和直接作用。

直接作用机制:1)通过抑制RNA依赖的RNA多聚酶(RdRp),直接抑制HCV复制。人体内腺苷激酶通过磷酸化激活利巴韦林,生成单磷酸、二磷酸、三磷酸利巴韦林3种产物,并以三磷酸利巴韦林(RTP)为主^[11]。它通过与病毒mRNA聚合酶的核苷酸结合位点结合而阻止该酶与病毒核苷酸的结合,使病毒复制减少或产生缺陷病毒^[12]。RTP对登革热病毒(dengue virus)的mRNA尿苷转移酶和mRNA 2'-O-甲基转移酶也有抑制作用。这些酶的抑制可破坏病毒mRNA 5'末端的翻译后加帽过程。2)作为RNA诱变剂,使快速突变的RNA病毒加速错误突变。HCV为RNA病毒,由于病毒多聚酶缺乏校正功能而使其基因具有多变的特点,故HCV具有高突变率。利巴韦林可在靶病毒中充当诱变剂,由于病毒突变增多而导致“错误突变”。RTP与三磷酸尿苷或三磷酸尿苷配对,可阻止HCV RNA的延伸,从而导致新生HCV RNA的过早终止,并通过产生缺陷病毒来增加诱变作用^[12]。

间接作用机制:1)通过启动T细胞表型从2型向1型转化,增强T细胞介导的抗病毒免疫。1型细胞因子反应在病毒感染早期对于控制病毒感染起着重要作用,但在病毒感染后期,2型细胞免疫反应会抑制细胞介导的1型反应,保护宿主,避免持续炎症。2型细胞免疫反应占优势与许多病毒感染的慢性化有关^[13]。体外试验证实,利巴韦林可增加1型细胞因子的表达而抑制2型细胞因子表达^[14]。此次新冠肺炎重症患者病情恶化往往是因为后期出现炎症风暴,而利巴韦林的这一独特作用

机制能否在新冠肺炎抗病毒治疗中体现独特的积极作用,有待证实。2)抑制宿主次黄嘌呤核苷单磷酸脱氢酶(IMPDH)和随后三磷酸鸟苷(GTP)池的消耗,从而影响病毒RNA复制。IMPDH在单磷酸鸟苷(GMP)合成过程中催化次黄嘌呤核苷5'-单磷酸(IMP)转化成黄嘌呤核苷酸(XMP)的限速步骤,GMP之后转化为GTP。利巴韦林单磷酸模拟黄嘌呤核苷5'-单磷酸,并作为IMPDH的竞争性抑制剂,抑制鸟嘌呤核苷酸从头合成和减少细胞内GTP,导致病毒蛋白合成下降,限制病毒基因组的复制^[15]。

4.3 药代动力学特点

1)吸收:口服后可迅速广泛吸收,绝对生物利用度约50%^[16],与高脂肪膳食联用生物利用度增加。600 mg每日两次服用时,平均稳态血药浓度3677 ng/mL,药时曲线下面积(AUC)227867 ng/(mL·h)^[17]。

2)分布:表观分布容积大,广泛分布于所有组织,包括脑脊液和脑。

3)代谢:进入人体后先被腺苷激酶磷酸化激活,生成利巴韦林单磷酸、二磷酸和三磷酸代谢产物。发挥功效后,经历2条代谢途径(即可逆地磷酸化或降解)生成三唑羧酸代谢物。利巴韦林的代谢器官尚未确定,但肝脏并非利巴韦林的主要代谢部位^[18]。多次给药平均半衰期($t_{1/2}$)274~298 h。

4)排泄:代谢物主要经肾排出。口服600 mg放射性标记的利巴韦林后,约61%的药物在尿液中检测到,12%在粪便中检测到。

4.4 药物警戒

1)禁用人群:属妊娠等级分类X级,会导致出生缺陷和胎儿死亡,故治疗期间和治疗结束后的6个月内,女性患者和接受利巴韦林治疗男性患者的女性伴侣,都须避孕;服用地达诺辛的患者禁用;有心脏病史或明显心脏病症状患者禁用;利巴韦林与聚乙二醇干扰素合用时禁用于自身免疫性肝炎、肝硬化患者的肝功能失代偿期。

2)慎用人群:利巴韦林可引起肝肾功能损害,肝肾功能异常及老年患者慎用;世界卫生组织(WHO)和美国食品药品监督管理局(FDA)均严格限制利巴韦林在儿童患者中的使用,WHO《儿童基本药物清单》中,利巴韦林仅用于治疗病毒性出血热;有严重贫血者慎用。

3)不良反应:常见不良反应(频率大于40%)有疲劳/虚弱、发热、肌痛、头痛;严重不良反应有溶血性贫血可能导致的心脏疾病恶化,并导致致死性和非致死性心肌梗死。利巴韦林/聚乙二醇化干扰素联合治疗相关的严重不良反应有严重抑郁和自杀意念,以及溶血性贫血、骨髓功能抑制、自身免疫性和感染性疾病、眼科疾

病、脑血管疾病、肺功能障碍、结肠炎、胰腺炎、糖尿病。

4) 药物相互作用: 乙酰唑胺可增加利巴韦林的排泄率, 可能降低疗效; 乙酰水杨酸、非罗考昔、叶酸、呋塞米、庆大霉素、卡那霉素、环孢素、氯喹、双氯芬酸、雌二醇、美洛昔康可降低利巴韦林的排泄率; 利巴韦林可降低地西洋、氯胺酮、纳洛酮的排泄率, 使血清水平升高; 氮杂嘌呤与利巴韦林同时使用可引起严重的全细胞减少, 并可能增加氮杂嘌呤相关的骨髓毒性风险。体外试验数据表明, 利巴韦林可降低拉米夫定、司他夫定和齐多夫定的磷酸化, 但当利巴韦林与这些药物联用于合并感染 HCV/HIV 患者时, 却未观察到药代动力学或药物效应学方面的相互作用。利巴韦林禁止与地达诺辛联用。地达诺辛或其活性代谢物(双脱氧腺苷 5-三磷酸)与利巴韦林联用时浓度升高, 可能导致毒性。临床试验表明, 二者联用可出现致命的肝衰竭、周围神经病变、胰腺炎和有症状的高乳酸血症/乳酸性酸中毒。利巴韦林禁止与硫唑嘌呤联用。使用利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者同时接受硫唑嘌呤时已被报道可导致严重的全血细胞减少, 并可能增加硫唑嘌呤相关的骨髓毒性风险。

5 磷酸氯喹

5.1 背景信息

磷酸氯喹是喹诺酮类抗菌药物, 目前有片剂, 规格有 0.075g 和 0.25 g 两种。磷酸氯喹于 1934 年德国拜耳公司 Hans Andersag 首次合成, 主要用于治疗对氯喹敏感的恶性疟、间日疟及三日疟, 并可用于疟疾症状的抑制性预防。临床试验证实, 它比奎宁更安全有效, 很快取代奎宁广泛用于治疗和预防疟疾。在之后的数十年里, 抗氯喹耐药性疟原虫菌株的不断出现, 氯喹出现了广泛耐药, 进而被青蒿素所取代。随后氯喹还被发现有一定的免疫抑制作用^[19], 体现在能抑制淋巴细胞转化, 降低血循环中 T 细胞数, 使免疫复合物形成受阻, 并能稳定溶酶体膜和阻止前列腺素的合成, 可用于类风湿关节炎、红斑性狼疮、结节性动脉周围炎、皮炎、硬皮病、慢性肾炎等, 但显效慢, 需服用数月始见效; 也用于慢性支气管炎的抗复发治疗。2003 年“非典”期间, 国外有研究发现, 氯喹可有效预防和阻止 SARS 病毒在细胞中的复制。2020 年 3 月 3 日, 被国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》作为抗病毒试用药物, 建议 18~65 岁成人质量大于 50 kg 者, 每次 500 mg、每日 2 次, 疗程 7d; 体质量小于 50 kg 者, 第 1~2 天每次 500 mg、每日 2 次, 第 3~7 天每次 500 mg、每日 1 次。

5.2 药理作用

同位素标记试验证明, 氯喹的抗疟机制为, 碱性药物浓集于受感染红细胞内的原虫酸性食物泡内, 消耗食物泡内的氢离子, 从而提高食物泡内的 pH 值, 使食物

泡丧失了酸性环境下对人体血红蛋白的消化作用, 导致疟原虫生长发育所必需的氨基酸来源缺乏, 并引起核糖核酸崩解, 从而产生抗疟原虫作用。

近年来的研究显示, 氯喹可通过酸碱反应中和溶酶体酸性、抑制病毒脱壳而产生抗病毒作用, 与核蛋白有较强的结合力, 能通过其喹啉环上带负电的 7-氯基与 DNA 鸟嘌呤上的 2-氨基接近, 使氯喹插入到 DNA 的双螺旋两股之间, 与 DNA 形成复合物, 阻止 DNA 的复制与 RNA 的转录, 从而产生抗病毒作用^[19]。鉴于此, 磷酸氯喹被列入国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》。

5.3 药代动力学特点

氯喹口服后, 肠道吸收快而充分, 服药后 1~2 h 血药浓度最高。约 55% 的药物在血中与血浆成分结合。血药浓度维持较久, $t_{1/2}$ 2.5~10 d。该药与食物同服可减少刺激, 增加生物利用度。注射后药物在血浆中浓度较高, 但在红细胞内的浓度更高, 为血浆浓度的 10~20 倍, 而被疟原虫侵入的红细胞内药物浓度比健康者约高 25 倍。

氯喹在体内与组织蛋白结合更多, 在肝、脾、肾、肺内的浓度高于血浆浓度 200~700 倍, 脑组织及脊髓组织中的浓度为血浆的 10~30 倍。氯喹在肝脏内代谢, 主要代谢产物去乙基氯喹仍有抗疟作用。小部分(10%~15%)氯喹以原形经肾排泄, 其排泄速度可因尿液酸化而加快、碱化而降低, 约 8% 随粪便排泄, 也可经乳汁排出。

5.4 药物警戒

1) 剂量警戒: 氯喹用来治疗 SARS-CoV-2 感染虽然有效, 但若剂量过大, 用药周期过长, 很可能导致大规模不良事件。

2) 特殊人群用药建议: 诊疗方案推荐磷酸氯喹用于 18~65 岁成人, 故儿童和老年患者应慎用静脉内给药; 肝肾功能不全、心脏病、重型多形性红斑、血卟啉病、银屑病及精神病患者慎用; 葡萄糖-6 磷酸脱氢酶缺乏者慎用; 氯喹可引起胎儿脑积液、四肢畸形及耳聋, 故孕妇禁用; 心动过缓、传导阻滞患者禁用; 临床多不主张氯喹肌肉注射或静脉推注, 以免发生不良事件; 严重肝病患者可用氨酚奎琳。

3) 不良反应: (1) 用于治疗疟疾时, 不良反应较少, 口服一般可能出现的不良反应有头晕、头痛、眼花、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮肤瘙痒、皮疹、剥脱性皮炎、耳鸣、烦躁等, 症状大多较轻, 停药后可自行消失; (2) 治疗肺吸虫病、华支睾吸虫病及结缔组织疾病时, 用药量大, 疗程长, 可能会有较重的不良反应, 对眼的毒性常见, 因氯喹可由泪腺分泌, 并由角膜吸收, 在角膜上出现弥漫性白色颗粒, 停药后可消失; (3) 久服可致不可逆的视网膜轻度水肿和色素聚集, 影响视力, 这种视网膜

病变与剂量相关;(4)氯喹还可损害听力,妊娠妇女大量服用可造成小儿先天性耳聋,智力迟钝、脑积液、四肢缺陷等;(5)氯喹偶可引起窦房结抑制,导致心律失常、休克,严重时可发生阿-斯综合征而导致死亡;(6)可导致药物性精神病、白细胞减少、紫癜、皮疹、皮炎、光敏性皮炎、剥脱性皮炎、牛皮癣、毛发变白、脱毛、神经肌肉痛、轻度短暂头痛等;(7)溶血、再障贫血、可逆性粒细胞缺乏症、血小板减少等较罕见。

4)药物过量:急性氯喹中毒常是致死性的,致死剂量可低至50 mg/kg,迅速出现恶心、呕吐、困倦,继而言语不清、激动、视力障碍,因肺水肿而致呼吸困难甚至呼吸停止,心律失常、抽搐及昏迷。出现这些反应时应立即停药并对症处理,特别是维持心肺功能。

5)药物相互作用:与保泰松合用易引起过敏性皮炎;与氯丙嗪合用易加重肝脏负担;对神经肌肉接头有直接抑制作用,链霉素可加重此不良反应;与可能导致QT间期延长的药物联用时,会增加心脏毒性,增加心律失常风险,如胺碘酮、地高辛、莫西沙星等;与肝素或青霉素联用,可增加出血风险;与心肌抑制药如奎宁、奎尼丁等联用,可引起中毒性肝炎;与氯化铵联用,可加速排泄而降低血药浓度;与单胺氧化酶抑制剂联用可增加毒性;与氟羟强的松龙联用易致剥脱性红皮病;与氯喹同类物(阿莫地喹、羟基氯喹等)联用时,可使氯喹血中浓度升高;与莫西沙星联用可能增加严重心律不齐的风险;西咪替丁可抑制氯喹的肝脏代谢,导致氯喹的血药浓度增加,应避免联用;与环孢素联用可使环孢素的血药浓度增加,出现相关毒性反应;与降糖药承用时,会增加低血糖发生风险,应监测血糖,警惕低血糖症状。

6 结语

目前,医学界尚无新冠肺炎的特效药,其他抗病毒药物通过抑制病毒复制、增强非特异性免疫、阻止病毒进入细胞等机制发挥治疗效果。除此之外,中医药、托珠单抗、人工肝以及恢复期血浆治疗也广泛应用和服务于临床救治一线。从背景信息、药理作用、药物动力学和药物警戒等方面介绍抗病毒药物,旨在提高临床抗病毒药物使用的安全性,为医护人员在药物使用中提供参考。

参考文献:

- [1] Blaising J, Lévy PL, Polyak SJ, et al. Arbidol inhibits viral entry by interfering with clathrin-dependent trafficking[J]. Antiviral Research, 2013, 100(1): 215-219.
- [2] Teissier E, Zandomenighi G, Loquet A, et al. Mechanism of inhibition of enveloped virus membrane fusion by the antiviral drug arbidol[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e15874.
- [3] 王洪波,樊凤艳,祁术元,等. 聚肌胞、阿比朵尔诱导产生干

扰素最短时效研究[J]. 海南医学, 2014, 25(22): 3280-3282.

- [4] Drinevsky VP, Osidak LV, Natsina VK, et al. Chemotherapeutics for treatment of influenza and other viral respiratory tract infections in children[J]. Antibiot Khimioter, 1998, 43(9): 29-34.
- [5] 周一平,蒋景仪,陈四艳,等. 阿比朵尔对小鼠的免疫调节作用[J]. 医药导报, 2005, 24(11): 989-991.
- [6] 刘晓. 盐酸阿比朵尔药代动力学研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2009.
- [7] Boriskin YS, Leneva IA, Pécheur EI, et al. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion[J]. Current Medicinal Chemistry, 2008, 15(10): 997-1005.
- [8] Deng P, Zhong DF, Yu K, et al. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of the Antiviral Drug Arbidol in Humans[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4): 1743-1755.
- [9] Liu X, Huang T, Chen JX, et al. Arbidol exhibits strong inhibition towards UDP-glucuronosyltransferase(UGT) 1A9 and 2B7[J]. Pharmazie, 2013, 68(12): 945-950.
- [10] Martin P, Jensen DM. Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C[J]. Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2008, 23(6): 844-855.
- [11] Gallois-Montbrun S. Structural Analysis of the Activation of Ribavirin Analogs by NDP Kinase: Comparison with Other Ribavirin Targets[J]. Molecular Pharmacology, 2003, 63(3): 538-546.
- [12] Te HS, Randall G, Jensen DM. Mechanism of Action of Ribavirin in the Treatment of Chronic Hepatitis C[J]. Gastroenterology & Hepatology, 2007, 3(3): 218-225.
- [13] 孙同英. 定喘汤对呼吸道合胞病毒感染儿童及大鼠的临床与基础研究[D]. 大连:大连医科大学, 2017.
- [14] Tam RC, Pai B, Bard J, et al. Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile[J]. Journal of Hepatology, 1999, 30(3): 376-382.
- [15] 蒋荣猛,张育才,王荃,等. 手足口病的治疗[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(7): 763-767.
- [16] Preston SL, Drusano GL, Glue P, et al. Pharmacokinetics and Absolute Bioavailability of Ribavirin in Healthy Volunteers as Determined by Stable-Isotope Methodology[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, 43(10): 2451-2456.
- [17] Salim, Khakoo, Paul, et al. Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 1998, 46(6): 563-570.
- [18] Glue P, Schenker S, Gupta S, et al. The single dose pharmacokinetics of ribavirin in subjects with chronic liver disease[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49(5): 417-421.
- [19] Jiang PD, Zhao YL, Deng XQ, et al. Antitumor and antimetastatic activities of chloroquine diphosphate in a murine model of breast cancer[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2010, 64(9): 609-614.

(收稿日期:2020-02-25;修回日期:2020-03-12)