

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.21.029

氯喹和羟氯喹抗病毒治疗药理作用及不良反应研究进展

钱 灿,袁 婷,杜 悠,刘凤芬,宿怀予[△]

(四川省德阳市人民医院,四川 德阳 618000)

摘要:目的 探讨抗疟药物氯喹和羟氯喹在抗病毒治疗中的药理作用及不良反应。方法 查阅国内外相关文献,总结氯喹和羟氯喹抗病毒治疗的药理作用和不良反应。结果与结论 氯喹和羟氯喹通过抑制细胞受体与病毒识别阻止病毒进入,且干扰病毒在细胞内的增殖周期、抑制病毒慢性感染期免疫持续活化导致的炎症损伤,从而产生抗病毒作用。临床应用中应加强对患者视力障碍、各种类型皮疹、低钾血症及心脏毒性等严重不良反应的监护。

关键词:氯喹;羟氯喹;抗病毒;药理作用;药品不良反应

中图分类号:R969.4;R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)21-0097-05

Research Progress on Pharmacological Effect and Adverse Reactions of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Antiviral Therapy

QIAN Can, YUAN Ting, DU You, LIU Fengfen, SU Huaiyu

(People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan, China 618000)

Abstract: Objective To investigate the pharmacological effect and adverse reactions of anti-malarial drugs chloroquine and hydroxychloroquine in antiviral therapy. **Methods** The pharmacological effect and adverse reactions of chloroquine and hydroxychloroquine in antiviral therapy were summarized by referring to relevant literature at home and abroad. **Results and Conclusion** Chloroquine and hydroxychloroquine have antiviral effect by preventing entry of viruses by inhibiting relative cell receptors and virus recognition, interfering with the intracellular proliferation cycle of the virus, inhibiting the inflammatory damage caused by the continuous activation of the immune system during the chronic viral infection. In clinical application, it is necessary to strengthen the monitoring of severe adverse reactions such as visual impairment, various types of skin rash, hypokalemia and cardiac toxicity in patients.

Key words: chloroquine; hydroxychloroquine; antiviral; pharmacological effect; adverse reaction

氯喹和羟氯喹作为经典抗疟药物,广泛用于疟疾与 阿米巴的治疗,临床也存在药品超说明书用药,如多形

第一作者:钱灿,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)qiancan8838@qq.com。

[△]通信作者:宿怀予,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院药学与临床药学,(电子信箱)983004881@qq.com。

- [36] 王文君,王培训,梁瑞燕. 丹参酮对 RBL-2H3 肥大细胞增殖凋亡以及活化脱粒的影响[J]. 现代免疫学,2008,28(2): 132-135.
- [37] 覃筱燕,严 莉,唐 丽. 细胞因子在丹参酮 II_A 抗小鼠免疫性肝损伤中的作用[J]. 中国药理学杂志,2010,45(4):264-267.
- [38] 梁 勇,羊裔明,袁淑兰. 丹参酮药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药,2000,31(4):304-306.
- [39] 朱嘉蓉,罗厚蔚. 丹参酮 II_A 的抑菌活性研究[J]. 中国药科大学学报,2004,35(4):368-370.
- [40] CHA JD, LEE JH, CHOI KM, et al. Synergistic Effect between Cryptotanshinone and Antibiotics against Clinic Methicillin and Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 3(24):450-457.
- [41] 樊善继,徐海帆. 丹参酮 II_A 抗肿瘤作用研究进展[J]. 现代临床医学,2015,41(6):410-413.
- [42] 梁 柯,唐晨野,郭 晓,等. 丹参酮 II_A 抗肿瘤作用机制及抗膀胱癌的研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志,2018, 28(8):714-717.
- [43] 刘展艳,吴玉华. 丹参酮 II_A 抗肿瘤作用的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2016,34(12):164-166.
- [44] WANG L, LIU A, ZHANG FL, et al. Evaluation and SAR analysis of the cytotoxicity of tanshinones in colon cancer cells[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2014, 12(3):167-171.
- [45] 马喜梅,沈莎莎. 丹参酮 II_A 对肝癌细胞增殖凋亡作用及相关机制的研究[J]. 江苏科技信息,2017,11:47-51.
- [46] ZHANG HS, ZHANG FJ, LI H, et al. Tanshinone II_A inhibits human esophageal cancer cell growth through miR-122-mediated PKM2 down-regulation[J]. Arch Biochem Biophys, 2016, 598: 50-56.
- [47] 张笑菲,高卓维,吕志平,等. 丹参酮 II_A 抑制肝纤维化作用机制的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(28):86-89.
- [48] HUANG LB, ZHU J, ZHENG M, et al. Tanshinone II_A protects against subclinical lipopolysaccharide induced cardiac fibrosis in mice through inhibition of NADPH oxidase[J]. International Immunopharmacology, 2018, 60:59-63.
- [49] 陈晓宇,席加喜,叶冬梅. 丹参酮 II_A 治疗肾损伤临床应用的研究进展[J]. 中国临床新医学,2018,11(3):302-306.
- (收稿日期:2019-12-17;修回日期:2020-04-10)

性日光疹、日光性荨麻疹等皮肤病症。另外,因氯喹类药物有潜在的免疫调节作用,是类风湿关节炎及红斑狼疮等免疫性疾病治疗中的二线推荐药物。2020年2月18日,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》首次纳入磷酸氯喹和阿比多尔2种“老药”,规定总疗程不超过10 d,并提醒其相关不良反应及药物相互作用,明确提出“在临床应用中进一步评价目前所试用药物的疗效”。在此对氯喹和羟氯喹抗病毒的可能作用机制和目前在抗病毒研究中的一些证据进行了梳理,阐述其药理学特性和不良反应,为临床抗病毒应用提供参考。现报道如下。

1 氯喹类药物抗病毒药理作用机制

1.1 干扰病毒与细胞的受体识别,抑制病毒进入细胞的过程

氯喹和羟氯喹化学结构:氯喹和羟氯喹均含有4-氨基喹啉母核,同属喹啉类衍生物,不同之处在于氯喹中的1个乙基在羟氯喹中被1个羟乙基所代替,导致了两者药效和不良反应的差异。两者抗病毒药理作用机制相同。大部分病毒的复制周期包括吸附、穿入、脱壳、生物合成、装配释放等步骤,氯喹/羟氯喹在上述多种机制中均被发现有抑制病毒复制增殖的作用。

干扰人血管紧张素转换酶2(ACE2)的末端糖基化,阻止病毒与细胞表面受体结合:病毒的刺突糖蛋白(S蛋白)是一类三聚体跨膜糖蛋白,可在病毒表面形成特殊的花冠结构,冠状病毒因此而得名。S蛋白可识别宿主细胞受体,并介导与细胞间的膜融合,这对于病毒颗粒进入细胞至关重要。S蛋白是病毒感染宿主细胞的关键因子,也是疫苗、治疗性抗体和病毒诊断的关键靶点。VINCENT等^[1]研究发现,严重急性呼吸综合征(SARS)病毒S蛋白(SARS-CoV S)通过识别人类宿主的ACE2蛋白而进入细胞。试验显示,在SARS感染前预防性给予氯喹,细胞末端ACE2糖基化受损,导致细胞与病毒S蛋白亲和力下降,从而减轻初期SARS-CoV感染。在感染后给予氯喹,可能通过病毒进入细胞后的干扰核内体介导的细胞融合、病毒复制、装配和释放来起作用。中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)试验中,氯喹通过干扰ACE2的末端糖基化而影响病毒与细胞的结合。最新研究表明,新型冠状病毒S蛋白与SARS-CoV S的S抗原在受体接合区域(RBD)上存在潜在交叉反应表位,且两者都是通过结合ACE2这一宿主细胞受体而启动感染^[2]。WRAPP等^[3]研究发现,通过表面等离子体共振测定,新型冠状病毒S蛋白与细胞ACE2的亲和力是SARS-CoV S的10~20倍。氯喹可能通过同样作用机制抑制新型冠状病毒的入侵,相关临

床与基础研究仍在进行中。

干扰唾液酸受体生物合成,阻断病毒侵染细胞:唾液酸受体是广泛存在于动物细胞表面的一种病毒受体,由糖脂或糖蛋白构成糖链末端,介导病毒进入细胞的过程。迄今已发现流感病毒、新城疫病毒、乙型肝炎病毒、人冠状病毒oc43株、仙台(sendai)病毒(鼠)、轮状病毒等病毒的受体均是唾液酸受体。2013年,我国长三角地区首先被发现的一种新型重配的H7N9禽流感病毒,能识别 $\alpha 2,3$ 糖苷键连接的唾液酸受体(禽流感病毒受体)和 $\alpha 2,6$ 糖苷键连接的唾液酸受体(人流感病毒受体),导致该病毒较H5N1禽流感病毒更易感染人^[4]。而尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺2-差向异构酶催化了唾液酸的生物合成。KWIEK等^[5]发现,包括氯喹在内的喹啉类可抑制一种与尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺2-差向异构酶结构上非常相似的酶,即醌类氧化还原酶2(QR2),进而非选择性地抑制唾液酸的生物合成,起到抑制上述病毒进入细胞的作用^[6]。

1.2 改变细胞质及细胞器的酸化环境,抑制病毒在细胞内的增殖周期

氯喹和羟氯喹均属弱碱性物质,进入细胞后通过影响内环境和细胞器中的pH,从而干扰相应场所的生物酶活性和pH依赖的生物学过程,其中包括病毒的胞吞、病毒糖蛋白的修饰和出芽位点的聚集等。溶酶体和内吞体pH一般为5^[7],氯喹及其衍生物如羟氯喹呈弱碱性,非质子化的氯喹在体内可迅速自发扩散,穿透细胞膜和细胞器,到达胞质内的酸性空泡结构如内吞体、溶酶体和高尔基体中,从而提高其pH^[8]。根据磷酸氯喹药代动力学特征,其口服后肠道吸收快且充分,与组织蛋白结合更多,在肝、脾、肾、肺中的浓度高于血浆浓度(达200~700倍),且这些器官为常见致命病毒的靶器官,病毒在此复制并产生感染效应。在上述器官组织的靶细胞内,氯喹在酸性细胞器环境中高浓度聚集,使一些生物酶失活,干扰病毒蛋白酶解加工及病毒糖蛋白转录后修饰。

干扰内吞体介导的侵入、病毒脱壳与释放传染性核酸过程:在病毒侵染细胞后,细胞即会将病毒颗粒定靶于溶酶体室中,在低pH环境和特定酶的作用下,病毒被脱壳分解并释放传染性核酸,在下游过程中复制并产生子代病毒的核酸,起到增殖效应。氯喹/羟氯喹通过影响细胞内环境pH,可从初期阻断病毒的侵入过程^[9-10]。有研究表明,氯喹通过上述药理作用机制抑制博尔纳病毒、基孔肯雅病毒、寨卡病毒等的感染。基孔肯雅病毒进入细胞也依靠相对较低的内吞体pH^[11]。比较氯喹与利巴韦林和氯化铵在基孔肯雅病毒感染的非洲绿猴肾细胞的抗病毒作用,考察预防给药、感染同时给药、感染后

给药不同时间点,结果发现,氯喹在药效上更接近于预防性和在病毒感染早期有干预病毒侵染细胞过程作用的氯化铵,而不同于作用于病毒感染后期的利巴韦林。此外还发现,氯喹/羟氯喹有作为亲溶酶体制剂干扰内吞体酸化而抑制甲肝病毒在BS-C-1细胞中的脱壳,起到阻断复制周期的作用^[12]。寨卡病毒是有包膜的黄病毒之一,氯喹干扰内吞体酸化,从而影响寨卡病毒囊膜蛋白与细胞内吞体融合,并阻断后期pH依赖的病毒释放传染性核酸的过程,达到抑制病毒感染的目的^[13]。

通过影响出芽干扰囊膜病毒的复制增殖周期:囊膜病毒不仅有可能在受体介导的内吞作用中被氯喹或羟氯喹所抑制,也有可能在复制过程中受到上述亲溶酶体碱性化合物的干扰。出芽是不少囊膜病毒复制增殖周期中的重要而复杂的一环。人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)、埃博拉病毒、副流感病毒-5型(PIV-5)均通过宿主细胞的转运必需内吞体分选复合物(ESCRT)蛋白介导病毒出芽和释放。流感病毒则绕过ESCRT途径,通过自身的糖蛋白(M2质子选择性离子通道蛋白)介导的子代病毒粒子芽孢颈部的识别、包膜剪切和释放,完成出芽增殖^[14]。病毒糖蛋白在出芽位点的识别选择中起到了重要作用,病毒出芽在细胞膜发生,病毒糖蛋白则识别细胞顶端膜或基底膜信号,不同病毒糖蛋白牵引病毒在不同特定部位聚集,介导出芽过程^[15]。其中,流感/副流感病毒、呼吸道合胞病毒自顶端膜出芽,HIV-1、水疱性口炎病毒通过基底膜出芽。病毒出芽释放途径中,囊膜病毒糖蛋白转录后修饰均在内质网和反面高尔基体囊泡中进行,修饰过程需要相关酶介导,酶活性依赖稳态的pH,如病毒表面糖蛋白不能得到正确装配,与其他物质如ESCRT蛋白之间的相互作用则会受到影响,或是影响自身M2蛋白的功能,从而影响病毒粒子出芽位点的识别和芽孢颈部膜结构的剪切与释放,抑制病毒复制周期的出芽增殖过程^[16]。氯喹/羟氯喹在内的弱碱可升高如内质网和反面高尔基体等酸性细胞器的pH,干扰酶活性,通过上述作用机制感染最终病毒的出芽,在复制周期的下游阶段抑制病毒增殖。

通过影响自噬反应干扰病毒的感染和复制:自噬是一种在溶酶体参与下,细胞降解自身细胞质蛋白或细胞器,实现自身代谢需要或细胞器更新的过程,其意义在于延迟细胞应激驱动的细胞凋亡,实现细胞存活^[17]。自噬作为一种介导病原清除的免疫效应,在应对病原微生物的先天性免疫和适应性免疫中均有重要作用,包括应对病毒感染。研究发现,细胞自噬被病毒所利用,如自噬体为脊髓灰质炎病毒和冠状病毒复制复合物提供组装平台;轮状病毒利用自噬的膜运输过程将病毒蛋白从内质网转运至病毒复制点而引起感染;自噬体膜成为丙型

肝炎病毒(HCV)的复制点有利于HCV复制。MIZUI等^[18]的研究表明,氯喹因其弱碱性亲溶酶体的化学性质,抑制溶酶体蛋白酶的活性,并以剂量依赖性的方式抑制HCV复制子的复制。全敏等^[19]的研究发现,HCV在细胞内的大量复制需要自噬蛋白如beclin-1,LC3,Atg4B,Atg5,Atg7,Atg12的表达,这些蛋白可特异性调节HCV RNA转录起始及HCV生存的各阶段。在相应自噬蛋白基因敲除或表达下调的细胞中,病毒复制会受阻,感染颗粒会下降^[20-21]。此外,联合抗逆转录疗法可抑制T细胞内HIV的复制,并将病毒载量降低至检测线以下,但被潜伏感染的中央型记忆CD4⁺T细胞和过渡型记忆CD4⁺T细胞仍可检测到低水平病毒DNA。中央型记忆CD4⁺T细胞是HIV病毒库的主要细胞,过渡型记忆CD4⁺T细胞是构成HIV病毒库的重要成分。记忆CD4⁺T长期存活且稳态增殖,维持HIV的病毒库。有研究发现,在CD45RO⁺T细胞中,羟氯喹通过抑制自噬导致的细胞凋亡程度显著高于CD45RA⁺T细胞。在自身免疫疾病中,主要表现为CD45RO⁺及CD45RO⁻亚型。T细胞凋亡减少是自身免疫的一个关键因子,T细胞自噬被抑制,导致T细胞凋亡增多,则自身免疫性疾病被抑制。同时,记忆T细胞的凋亡将缩小HIV病毒库,即羟氯喹可一定程度上缩小HIV病毒库^[22]。

1.3 抑制细胞免疫激活与应答,减轻炎症损伤

艾滋病患者常表现出CD4⁺T细胞损耗和持续性免疫活化,其治疗主要是针对HIV本身而不在于活化状态下的免疫系统。Toll样因子(TLRs)可识别病原微生物进化中的保守分子——病原相关分子模式(PAMPs)。TLRs一旦与其特异配体结合,可依赖髓样细胞分化因子88(MyD88)途径启动信号传导的级联反应,介导多种免疫细胞激活核因子- κ B(NF- κ B)、丝裂原蛋白激酶(MAPK)并导致相关基因转录,合成各型白细胞介素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、各型干扰素(INF)等细胞因子^[23],在病毒感染初期发挥天然防御。目前,已知的人类TLRs家族成员中,TLR3,4,7,8,9与病毒性感染性疾病如生殖器疱疹、尖锐湿疣、艾滋病等密切相关。细胞因子虽然在急性感染期有降低病毒负载的作用,但对于感染后的慢性炎症期作用不完全相同^[24]。在HIV-1感染中,TLR介导的免疫过度持续激活,其中TLR7和TLR9由浆细胞样树突状细胞(pDCs)在胞内产生,如果细胞内存在如HIV-1 RNA的效应性生物产物,pDCs即会受到激活^[25],通过TLR7及TLR9过度产生IFN- α 和IFN- β ,并带来持续免疫活化,导致一系列慢性病症^[24]。体外研究显示,氯喹可抑制pDCs激活和成熟,同时抑制接头蛋白MyD88通路中信号分子干扰素调节因子7(IRF-7)和白细胞介素-1受体相关激酶4(IRAK-4)

的上调,抑制 IFN- α 的生成^[24]。酸性 pH 环境是 TLR 激活的先决条件,氯喹可通过改变溶酶体内 pH 环境而钝化 TLR7 及 TLR9,抑制下游的炎症进展^[26]。此外,氯喹可阻断 T 细胞反应的负向调节因子吡啶-2,3 双加氧酶(IDO)^[24],而 IDO 的重要作用为诱导刺激 HIV-1 感染时调节性 T 细胞的反应^[27]。氯喹/羟氯喹可在血液细胞或淋巴组织中翻转 IDO 的调节功能,起到控制个体在遭受 HIV-1 感染时体内免疫异常活化的作用。

2 氯喹/羟氯喹所致不良反应

氯喹通过多种途径阻断病毒进入细胞或干扰病毒在细胞内的增殖周期而发挥作用。药理学层面的体内外研究应用于人体则需关注不同剂量下带来的不良反应。根据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》,抗病毒治疗可试用磷酸氯喹(18~65岁成人:体质量超过 50 kg 者,每次 500 mg,每日 2 次,疗程 7 d;体质量低于 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)。湖北省卫生健康委员会于 2020 年 2 月发布《关于严密观察磷酸氯喹使用不良反应的通知》(以下简称《通知》)称,根据中国科学院武汉病毒所通报,该药在成人中的致死剂量是 2~4 g,且是急性致死。如按诊疗方案推荐的用量和频次,成人 1 个疗程氯喹摄入总量为 5.5~7.0 g,剂量相当大。

根据《马丁代尔药物大典》(原著第 35 版),氯喹常见不良反应包括头痛、各型皮疹、瘙痒及胃肠道功能紊乱(如恶心、呕吐及腹泻)。较大剂量可对眼部产生不良反应,如视物模糊及聚焦困难,伴发角膜及视网膜病变,偶见血液障碍和肝功能变化的报道。氯喹快速静脉内给药或急性超剂量给药可致命,导致患者数小时内死亡,起初症状包括头痛、胃肠功能紊乱、嗜睡及头晕,低钾血症可在摄入氯喹后数小时内发生,而视力障碍可为意外突然丧失视力。超剂量使用氯喹的主要不良反应是从低血压及心律失常的心血管毒性作用发展到心血管性虚脱、惊厥、心脏及呼吸骤停、昏迷及死亡。PHIPPS 等^[28]指出,氯喹治疗窗窄,消除半衰期长,超剂量使用可高度致命,且无已知有效的拮抗剂。临床关于氯喹致命毒性的报道屡见不鲜^[29-31]。

WOLFE 等^[32]报道,氯喹在用于治疗类风湿关节炎和系统性红斑狼疮 5~7 年后,眼毒性风险约为 1%,而羟氯喹毒性更低。陈虹等^[33]报道,氯喹视网膜病变发生率为 10%,羟氯喹为 3%~4%。马晴等^[34]对国内外 54 篇文献共计 69 例次羟氯喹的不良反应进行分析,发现患者原患疾病多为系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病,羟氯喹给药剂量几乎为药品说明书推荐剂量,多为 400 mg/d,持续 3~6 个月,结果显示,皮肤系统不良反应占比最高,为 44.16%,其次为中枢神经

系统(15.58%)及心血管系统(12.99%),其他不良反应共占 27.27%,仅在心血管不良反应中发现有死亡病例。共 10 例心血管系统不良反应症状,以心肌病为主,多发生于 10 年以上,死亡 5 例,提示羟氯喹在临床应用中发现有心脏传导异常或双侧心室肥大时,应怀疑药品不良反应。临床在应用氯喹抗病毒治疗时应严密监测,及时处理不良反应,如发生严重氯喹中毒,其治疗原则应包括立即停药、严密气道管理、呼吸与循环支持、积极控制低钾血症。

3 结语

氯喹/羟氯喹通过干扰宿主细胞表面 ACE2 蛋白末端糖基化及非选择性抑制唾液酸的生物合成而阻断病毒进入细胞,同时因其弱碱性且亲溶酶体的化学性质,改变细胞中相应细胞器 pH,干扰一系列酸性环境依赖的生物学过程如内吞体介导的侵入、病毒脱壳与释放传染性核酸过程、干扰囊膜病毒出芽、抑制自噬、促进 CD4⁺T 细胞凋亡和缩小病毒库,并抑制病毒复制子的复制。此外,氯喹/羟氯喹还通过抑制免疫系统的过度激活,减轻机体在病毒感染慢性期的炎性损伤。国家推荐磷酸氯喹用于抗 COVID-19 的治疗使用的是一个短期较大的剂量,临床使用时需严密监测可能带来的不良反应,并做好干预措施。

参考文献:

- [1] VINCENT MJ, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J]. Virology Journal, 2005, 2(1): 69-79.
- [2] QIU T, MAO T, WANG Y, et al. Identification of potential cross-protective epitope between 2019-nCoV and SARS virus[J]. Journal of Genetics and Genomics, 2020, 47(2): 115-117.
- [3] WRAPP D, WANG N, CORBETT KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [4] ZHOU J, WANG D, GAO R, et al. Biological features of novel avian influenza A (H7N9) virus[J]. Nature, 2013, 499(7459): 500-503.
- [5] KWIEK JJ, HAYSTEAD TAJ, RUDOLPH J. Kinetic Mechanism of Quinone Oxidoreductase 2 and Its Inhibition by the Antimalarial Quinolines[J]. Biochemistry, 2004, 43(15): 4538-4547.
- [6] SAVARINO A, TRANI LD, DONATELLI I, et al. New insights into the antiviral effects of Chloroquine[J]. Lancet Infectious Diseases, 2006, 6(2): 67-69.
- [7] POOLE B, OHKUMA S. Effect of weak bases on the intralysosomal pH in mouse peritoneal macrophages[J]. Journal of Cell Biology, 1981, 90(3): 665-669.
- [8] ALIM ABMA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015, 70(6): 1608-1621.

- [9] SAVARINO A, BOELAERT JR, CASSONE A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? [J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2003, 3(11): 722 – 727.
- [10] MARZI A, REINHECKEL T, FELDMANN H, et al. Cathepsin B & L Are Not Required for Ebola Virus Replication [J]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2012, 6(12): e1923.
- [11] SOURISSEAU M, SCHILTE C, CASARTELLI N, et al. Characterization of Reemerging Chikungunya Virus [J]. *PLoS Pathogens*, 2007, 3(6): e89.
- [12] BISHOP EN. Examination of Potential Inhibitors of Hepatitis A Virus Uncoating [J]. *Intervirology*, 1998, 41(6): 261 – 271.
- [13] SHIRYAEV SA, MESCI P, PINTO A, et al. Repurposing of the anti-malaria drug chloroquine for Zika Virus treatment and prophylaxis [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 1 – 9.
- [14] ROSSMAN JS, JING X, LESER GP, et al. Influenza Virus M2 Protein Mediates ESCRT – Independent Membrane Scission [J]. *Cell*, 2010, 142(6): 902 – 913.
- [15] NAYAK DP, BALOGUN RA, YAMADA H, et al. Influenza virus morphogenesis and budding [J]. *Virus Research*, 2009, 143(2): 147 – 161.
- [16] FERREIRA DF, SANTO MPE, REBELLO MA, et al. Weak bases affect late stages of Mayaro virus replication cycle in vertebrate cells [J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2000, 49(4): 313 – 318.
- [17] LUM JJ, BAUER DE, KONG M, et al. Growth Factor Regulation of Autophagy and Cell Survival in the Absence of Apoptosis [J]. *Cell*, 2005, 120(2): 237 – 248.
- [18] MIZUIT T, YAMASHINA S, TANIDA I, et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus – associated autophagy [J]. *Journal of Gastroenterology*, 2010, 45(2): 195 – 203.
- [19] 全敏, 王琦, 成军. 丙型肝炎病毒与细胞自噬相互作用研究进展 [J]. *中华实验和临床感染病杂志*, 2012, 6(6): 625 – 627.
- [20] DREUX M, GASTAMINZA P, WIELAND SF, et al. The autophagy machinery is required to initiate hepatitis C virus replication [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(33): 14046 – 14051.
- [21] TANIDA I, FUKASAWA M, UENO T, et al. Knockdown of autophagy – related gene decreases the production of infectious Hepatitis C virus particles [J]. *Autophagy*, 2009, 5(7): 937 – 945.
- [22] CHIRULLO B, SGARBANTI R, LIMONGI D, et al. A candidate anti – HIV reservoir compound, auranofin, exerts a selective 'anti – memory' effect by exploiting the baseline oxidative status of lymphocytes [J]. *Cell Death & Disease*, 2013, 4(12): e944.
- [23] 付金玲, 李其林. Toll 样受体与病毒感染研究现状 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2009, 23(1): 57 – 58.
- [24] MARTINSON JA, MONTROYA CJ, USUGA X, et al. Chloroquine Modulates HIV – 1 – Induced Plasmacytoid Dendritic Cell Alpha Interferon; Implication for T – Cell Activation [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010, 54(2): 871 – 881.
- [25] BEIGNON AS, MCKENNA K, SKOBERNE M, et al. Endocytosis of HIV – 1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll – like receptor – viral RNA interactions [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115(11): 3265 – 3275.
- [26] CHAUHAN A, TIKOO A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV – 1 infection [J]. *HIV Medicine*, 2015, 16(10): 585 – 590.
- [27] CURTI A, PANDOLFI S, VALZASINA B, et al. Modulation of tryptophan catabolism by human leukemic cells results in the conversion of CD25⁺ into CD25⁺ T regulatory cells [J]. *Blood*, 2007, 109(7): 2871 – 2877.
- [28] PHIPPS C, CHAN K, TEO F, et al. Fatal Chloroquine Poisoning: A Rare Cause of Sudden Cardiac Arrest [J]. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*, 2011, 40(6): 296 – 297.
- [29] CISZOWSKI K, WINNIK L, GROSZEK B, et al. Acute chloroquine intoxication – rare, but always serious: case reports and literature review [J]. *Przegląd Lekarski*, 2005, 62(6): 501 – 507.
- [30] RIZVI I, ZAMAN S, ZAIDI N, et al. Acute life – threatening methaemoglobinaemia following ingestion of chloroquine [J]. *BMJ Case Reports*, 2012, 2012(mar 20): bcr1220115383.
- [31] BUSARI OA, FADARE J, AGBOOLA S, et al. Chloroquine – induced Acute Dystonic Reactions after a Standard Therapeutic Dose for Uncomplicated Malaria [J]. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 2013, 13(3): E476 – E478.
- [32] WOLFE F, MARMOR MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Care and Research*, 2010, 62(6): 775 – 784.
- [33] 陈虹, 郑捷. 氯喹与羟基氯喹的不良反应 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2011, 17(5): 363 – 366.
- [34] 马晴, 崔芬芳, 何琴. 69例羟基氯喹不良反应文献分析 [J]. *中南药学*, 2018, 16(12): 141 – 145.

(收稿日期: 2020 – 04 – 13; 修回日期: 2020 – 06 – 30)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号: 78 – 130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业官方网站在线投稿系统