doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 04. 018

· 综述 ·

老药新用——抗疟药物在严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 感染中的作用机制及儿科应用探讨

陈风华，唐雪梅（重庆医科大学附属儿童医院，儿童发育疾病研究教育部重点实验室，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地，儿童营养与健康重庆市重点实验室，重庆　400014）

[中图分类号]R978. 6　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2020)04-0056-04

Drug Repurposing—Mechanism and Pediatric Application of Antimalarial Drugs in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection

Chen Fenghua, Tang Xuemei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Nutrition and Health, Chongqing* 400014, *China*)

抗疟药指用来预防或者治疗疟疾的药物，代表药物有奎宁（quinine）、氯喹（chloroquine）、羟氯喹（hydroxychloroquine）、青蒿素（artemisinin）等。自抗疟药被发现以来，除了众所周知的抗疟作用外，其中一些药物还具有免疫调节、抗病毒、抗肿瘤等作用。2019 年底，由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2）所致新型冠状病毒肺炎（corona virus infected disease-2019，COVID-19）已在全球蔓延，但目前仍无针对此次疫情的特效药物。本文回顾了关于氯喹及羟氯喹的抗病毒作用及可能机制，分析其对 SARS-CoV-2 感染患者治疗的安全性及有效性，为抗病毒治疗特别是儿童和风湿性疾病患者感染此次病毒后的辅助治疗提供理论依据。

1　抗疟药物的发展史

自从 17 世纪 30 年代印第安人已经开始使用金鸡纳树皮来解热退烧。19 世纪初期，人类首次从金鸡纳树皮中分离和提取出具有抗疟活性的天然生物碱，并命名为奎宁。1934 年，德国科学家汉斯·安德萨格（Hans Andersag）在奎宁的基础上进行结构改造，合成了氯喹。氯喹是一种廉价、治疗效果好、作用持久的抗疟药，并且由于奎宁的抗药性逐渐显露，氯喹成为当时治疗疟疾的首选药物。1944 年，科学家进一步在氯喹的基础上合成羟氯喹。氯喹和羟氯喹同属于 4-氨基喹啉类抗疟药物，两种药物都有一个共同的扁平芳香核结构，由于存在一个碱性侧链而成为弱碱。其他抗疟药物则根据核心不同分类，如内过氧化物酶类（青蒿素）或吖啶类（阿的平）[1]。

随着人们对氯喹与羟氯喹研究的深入，发现抗疟药物在除抗疟疾以外有着更广阔的应用。20 世纪 40 年代后，氯喹和羟基氯喹等抗疟药逐渐被用于治疗风湿性疾病，目前它们已成为治疗类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）、系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）的常用药物。

尽管抗疟药在 SLE 的治疗中已广泛应用数十年，但其越来越多的临床作用在近几年被进一步挖掘。系统回顾了治疗 SLE 中抗疟药物相关的随机对照和观察研究，有证据表明抗疟药物，尤其是羟氯喹具有免疫调节作用[2]。抗疟药的免疫调节作用通过多种机制介导，包括通过改变 pH 值或通过竞争性抑制拮抗 Toll 样受体（toll-like receptor，TLR）的激活，这可能会抑制干扰素-α（IFN-α）的表达，并激活多种 IFN-α 介导的途径。同时，虽然低亲和力抗原（如自身抗原）的处理被阻断，但对高亲和力抗原（如细菌肽）的免疫反应没有受到损害，这形成了在没有免疫抑制的情况下有效的免疫调节。Akhavan P S 等[3]研究表明，羟氯喹对 SLE 疾病活动性、血栓形成、器官损伤、存活率以及对脂质分布和骨代谢等均有改善作用。氯喹和氢氯喹除了具有直接的免疫调节作用外，还可以降低动脉粥样硬化的发生率，改善高血糖和高脂血症[4]，预防炎症性风湿性疾病患者的感染[5]。然而，这些临床应用的潜在机制在很大程度上仍是未知的。

氯喹和羟氯喹的抗疟及抗炎作用机制在现代分子医学中仍在不断探索。氯喹和羟氯喹属于 4-氨基喹啉类药物。这些药物有一个 4-氨基喹啉核心结构和一个基本的侧链。在细胞色素 P450（cytochrome P450，CYP）酶介导下氯喹和羟氯喹完成脱烷基反应。去乙基氯喹是 CYP 介导的两种药物脱烷基反应的直接下游产物，而去乙基羟基氯喹只是羟氯喹的代谢物。双去甲基氯喹是两种药物共同的下游代谢产物[6]，所以氯喹与羟氯喹在药理作用机制上相似，但羟氯喹临床应用中安全性高于氯喹。羟氯喹沿 pH 梯度进入溶酶体并积累。在溶酶体中，羟氯喹通过增加 pH 值来抑制来自外部（通过内吞或吞噬）或内部（通过自噬途径）的物质在自溶体中的降解，抑制溶酶体酶活性，以阻止自身抗原呈递[7]。羟氯喹在内切体中积累并与双链 DNA 的小沟槽结合，改变内切体（参与 TLR 处理）的 pH 值和/或通过阻止 TLR7 和 TLR9 与其配体结合来抑制 TLR 信号通路[8]。其次，羟氯喹可通过干扰环磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate，cGAMP）合成酶（cyclic GMP-AMP synthase，cGAS）与胞浆 DNA 的结合来抑制其活性[9]。同时，羟氯喹还可通过阻止 TLR 信号和干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes，STING）信号，抑制各种促炎性细胞因子如白细胞介素-1（interleukin-1，IL-1）、α-干扰素（interferon-α，IFN-α）和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等的产生，发挥其独特的抗炎症作用[10]。

2　氯喹及羟氯喹的抗病毒作用

氯喹和羟氯喹除了具有上述广泛应用的抗疟疾和抗自身

作者简介：陈风华（1995. 02-），男，硕士，主要从事儿童风湿免疫疾病研究，E-mail：starrry2017@ outlook. com。
通讯作者：唐雪梅（1969. 02-），女，教授，主要从事儿童风湿免疫疾病研究，E-mail：tangxuemei2008@163. com。

免疫性疾病作用外,有报道称其为一种潜在的广谱抗病毒药物[11]。在氯喹抗冠状病毒研究方面,二十世纪八九十年代报道[12-13]显示,氯喹能抗小鼠肝炎病毒(mouse hepatitis virus, MHV)和抑制牛冠状病毒(bovine coronavirus, BCoV),同时能够干扰严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)细胞受体的糖基化[14]。de Wilde A H 等[15]对 FDA 已批准的药物进行了抗中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)活性筛选,最终发现氯喹对 MERS-CoV 复制的抑制活性 EC_{50} 为 3 ~ 8 μmol/L。在对甲型流感病毒的体外实验中,12.5 μmol/L 氯喹可完全抑制甲型流感病毒 H1N1 和 H3N2 的复制[16];对寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)的研究[17-18]表明,氯喹在体外可以减少 ZIKV 感染细胞的数量,并且在没有细胞毒性作用的情况下抑制 ZIKV 感染所导致的病毒产生和细胞死亡。妊娠中晚期感染 ZIKV 的小鼠给予氯喹后,垂直传播明显减弱,胎儿脑内的 ZIKV 负荷减少 20 倍以上。在既往对登革热病毒(dengue virus, DENV)的研究[19]中已证实,羟氯喹可以激活干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)/介导干扰素刺激的反应元件(mediates interferon-stimulated response element, ISRE)、核因子 κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)、c-Jun/激活子蛋白-1(activator protein 1, AP-1)及其下游基因的固有免疫信号通路,诱导 β-干扰素(Interferon-β, IFN-β)、干扰素诱导蛋白-10(interferon-inducible protein-10, IP-10)、Viperin、线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling, MAVS)、肿瘤坏死因子受体作用因子 3(TNF receptor associated factor 3, TRAF3)、三联基序包含蛋白质 21(tripartite motif-containing protein 21, TRIM21)等抗病毒细胞因子的表达。这些细胞因子通过抑制病毒在受感染细胞中的复制,诱导调节适应性免疫反应,起到杀灭病毒的作用。Tricou V 等[20]发现,在使用氯喹治疗的登革热患者中,登革热出血热的发病率有降低的趋势。另外,Borges M C 等[21]一项临床研究表明,12 例确诊为登革热的患者(63%)报告在服药期间疼痛强度显著降低,日常活动能力显著提高。对埃博拉病毒(Ebola Virus, EBOV)的研究[22-23]显示,氯喹及羟氯喹均能抑制病毒体外复制,但在小鼠和仓鼠模型中,氯喹治疗不能提高 EBOV 感染存活率。氯喹及羟氯喹在对人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染体外试验中显示具有抑制病毒活性作用[24],抗 HIV 的主要机制可能与抑制 T 细胞和单核细胞中 gp120 的翻译后修饰有关,从而改变 gp120 的免疫原性[25]。

除了直接抗病毒作用外,Savarino A 等[11]研究表明,氯喹和羟氯喹还是细胞自噬调节剂,干扰病毒进入细胞的 pH 依赖步骤和包膜病毒(如冠状病毒、逆转录病毒和黄病毒)的复制。Deretic V 等[26]称自噬是一种机体对天然免疫和适应性免疫的调节机制,研究发现使用氯喹等抑制剂后通过抑制细胞自噬可激活人体天然免疫能力,从而加强抗病毒效应。但氯喹和羟氯喹在病毒复制和宿主防御中的详细作用机制尚未完全明了。

3 SARS-CoV-2 感染与抗疟药物治疗

3.1 氯喹和羟氯喹的安全性

氯喹和羟氯喹在临床应用已数十年,具有已知且良好的安全性,被认为是免疫调节药物而不仅是免疫抑制剂,广泛应用于治疗儿童 SLE 及幼年皮肌炎等风湿免疫性疾病。该类药物最常见的不良反应表现为消化道系统损害,包括恶心、呕吐、胃痛、腹泻、食欲不振等,其次包括皮疹、瘙痒和脱发等皮肤症状。因为缺乏严重不良反应的报道,羟氯喹被认为是孕期和哺乳期最安全的抗风湿药[27]。同时,有文献报道[28]存在羟氯喹相关性肌病和羟氯喹介导的心脏毒性效应,包括心律失常(如延长 QT 间期、ST 段压低、T 波倒置、病态窦房结综合征和恶性室性心律失常)和致风湿病患者心肌损害加重。但需要注意的是药物引起的心脏毒性与基础疾病导致的心脏损害往往难以鉴别,需要谨慎判读。

氯喹和羟基氯喹通过肾脏和肝脏排出。在肾或肝功能不全的患者中,可能因药物过度积聚而出现视网膜病变等不良反应[29]。既往抗疟疾治疗最严重的并发症是视网膜病变,可能因为药物破坏视网膜色素上皮光感受器外段的溶酶体降解,同时导致视网膜色素上皮细胞中脂褐素的增加和光感受器退化而导致视网膜损伤。与羟氯喹相比,氯喹更易引起视网膜病变,并可导致患者出现环状缺损。在癌症研究[30-31]中,羟氯喹治疗剂量可以达到每天 1 200 mg,且羟氯喹与其他眼毒性药物合并使用时,也未见毒性作用的报告。不过羟氯喹致视网膜病变具有剂量和时间依赖性,根据 Jorge A 等[32]的研究提醒,羟氯喹或氯喹高剂量和长期(>5 年)使用,在治疗期间,应根据患者体质量计算和调整剂量,控制疗程,尽可能降低眼部不良反应的发生率。

氯喹、羟氯喹及其代谢产物的血浆清除半衰期为 1 ~ 2 个月,主要通过尿液排出,部分通过粪便排出。药物积聚在大脑、肌肉、皮肤、心脏、肝脏及肺中的浓度远高于血液中浓度。鉴于药物在组织中累积的浓度与使用时间相关,所以氯喹和羟氯喹的应用均建议小剂量开始,数周才能达到药物最大活性。在此期间应密切监测患者不良反应的发生,及时调整药物剂量。

3.2 氯喹和羟氯喹对 SARS-CoV-2 的有效性

作为细胞内病原体,病毒需要内质体和溶酶体酸化才能复制。此外,蛋白质的裂解和糖基化过程也依赖于细胞内细胞器(如内质体、溶酶体和高尔基体)的 pH 值[33]。氯喹和羟氯喹可通过增加体内 pH 值,抑制病毒及细胞融合,从而阻止病毒感染。在针对 SARS-CoV 的研究中,氯喹可影响宿主细胞的糖基化转移酶或糖基修饰酶的活性,干扰血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)正确糖基化过程,最终阻断 SARS-CoV 与其受体 ACE2 的结合[14]。出现于 2019 年底的 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 具有至少 70% 同源性[34],同样通过与 ACE2 结合,在人类呼吸道细胞中复制。在体外实验中,氯喹对 SARS-CoV 及 MERS-CoV 半数抑制浓度分别为 6.538 μmol/L、6.275 μmol/L,羟氯喹对 SARS-CoV 及 MERS-CoV 的半数抑制浓度分别为 7.966 μmol/L、8.279 μmol/L,可能提示在同等剂量下,氯喹的抗病毒作用更强[35]。同样,近期已有 Wang M L 等[36]报道,氯喹对 SARS-CoV-2 的半数抑制浓度为 1.13 μmol/L,EC_{90} 为 6.90 μmol/L,证实了氯喹用于治疗 SARS-CoV-2 感染的可行性。

病毒性疾病的严重临床后果除了病毒直接感染和对易感细胞的破坏外,机体还存在复杂的免疫反应。初始免疫反应是通过炎症细胞释放促炎细胞因子、趋化因子和其他介质介导的。免疫调控网络的失衡,正反馈的不断自我放大,多种细胞因子浓度呈级联式升高,最终可能导致细胞因子风暴产生。在 2003 年 SARS-CoV 及 2012 年 MERS-CoV 感染重症患者治疗中,发现多器官功能衰竭伴随着多种细胞因子的升高,包括白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、IL-17、IP-10、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、TNF-α 等。同样,SARS-CoV-2 感染的患者血清中也有大量细胞因子产生,可能会激活 Th1 细胞,但具体的

Th1/Th2 细胞之间的调节机制尚不清楚。如此级联放大的细胞因子风暴,导致多器官功能衰竭,是部分感染者病情突然加重,甚至死亡的主要原因。鉴于此,使用糖皮质激素可有效抑制炎症因子产生,但大剂量使用糖皮质激素存在继发感染、远期并发症等风险,目前激素使用时机、剂量及疗程均尚未统一。IL-6 受体拮抗剂在风湿病领域已证实具有强力抗炎作用,但针对 SARS-CoV-2 感染,尚存在较大不确定性。

氯喹及羟氯喹具有抗病毒、抗炎和免疫调节作用,可协同增强机体抗病毒效应。因其价廉、安全性高,口服后广泛分布于全身(包括肺部)等优点,在国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》[37]中,已推荐使用磷酸氯喹辅助抗病毒治疗。

4　氯喹和羟氯喹与儿童及风湿性疾病患者 SARS-CoV-2 感染

随着 SARS-CoV-2 感染导致 COVID-19 疫情的发展,儿童及婴幼儿同样易感,各地报道的儿童病例数逐渐增加。儿童风湿免疫性疾病患者,因长期服用免疫抑制类药物,机体免疫功能紊乱,一旦感染,临床表现不典型且不易控制,迫切需要疗效确切的药物和积极有效的治疗方案。

氯喹及羟氯喹作为众所周知的用于治疗风湿性疾病的药物,在细胞水平上,文中已描述了氯喹和羟氯喹免疫调节及抗病毒作用的可能机制。与糖皮质激素及生物制剂相比,氯喹和羟氯喹除大剂量长疗程可能带来视网膜病变的风险外,具有良好的安全性。羟氯喹在风湿免疫性疾病患儿中已有广泛应用,具有更好的安全性。因此建议儿童,尤其是风湿免疫性疾病儿童感染 SARA-CoV-2 者在治疗时应用羟氯喹辅助抗病毒治疗,协调免疫调节功能,可能会获益。推荐羟氯喹常规经验用量每日 5 ~ 7 mg/kg,同时,在治疗过程中需要进行药物浓度及肝肾功能监测来评估治疗风险。

目前尚未见关于氯喹及羟氯喹用于治疗 SARS-CoV-2 感染的临床试验数据,但相关临床试验正在进行当中[38]。同样,也未见风湿免疫性疾病儿童感染 SARS-CoV-2 的报道,是否与长期服用羟氯喹有关尚不得而知。有待通过临床病例积累及临床药物试验进一步明确氯喹及羟氯喹在抗 SARS-CoV-2 感染中的安全性和有效性,为抗疟药辅助儿科临床抗冠状病毒治疗提供理论依据。

参考文献:

[1] MANOHAR S, TRIPATHI M, RAWAT D S, et al. 4-Aminoquinoline based molecular hybrids as antimalarials: an overview [J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2014, 14(14): 1706-1733.

[2] RUIZ-IRASTORZA G, RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERON P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. Annals of the rheumatic diseases, 2009, 69(1): 20-28.

[3] AKHAVAN P S, SU J D, LOU W, et al. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus [J]. The journal of rheumatology, 2013, 40(6): 831-841.

[4] REMPENAULT C, COMBE B, BARNETCHE B, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. Annals of the rheumatic diseases, 2017, 77(1): 98-103.

[5] RUIZ-IRASTORZA G, OLIVARES N, RUIZ-ARRUZA N, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis research & therapy, 2009, 11(4): R109.

[6] MCCHESNEY E W. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate [J]. The american journal of medicine, 1983, 75(1): 11-18.

[7] YANG Y P, HU L F, ZHANG H F, et al. Application and interpretation of current autophagy inhibitors and activators [J]. 中国药理学报:英文版, 2013, 34(5): 625-635.

[8] AN J, MINIE M, SASAKI T, et al. Antimalarial drugs as immune modulators: new mechanisms for old drugs [J]. Annual review of medicine, 2017, 68(1): 30.1-30.14.

[9] ZHANG X, WU J X, DU F H, et al. The Cytosolic DNA sensor cGAS forms an oligomeric complex with DNA and undergoes switch-like conformational changes in the activation loop [J]. Cell Reports, 2014, 6(3): 421-430.

[10] SCHREZENMEIER E, DÖRNER T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology [J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(3): 155-166.

[11] SAVARINO A, BOELAERT J R, CASSONE A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases [J]. The lancet infectious diseases, 2003, 3(11): 722-727.

[12] MIZZEN L, HILTON A, CHELEY S, et al. Attenuation of murine coronavirus infection by ammonium chloride [J]. Virology, 1985, 142(2): 378-388.

[13] PAYNE H R, STORZ J, HENK W G. Initial events in bovine coronavirus infection: analysis through immunogold probes and lysosomotropic inhibitors [J]. Arch Virol, 1990, 114(1): 175-189.

[14] SAVARINO A, TRANI L D, DONATELLI I, et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine [J]. The lancet infectious diseases, 2006, 6(2): 67-69.

[15] DE WILDE A H, JOCHMANS D, POSTHUMA C C, 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]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2014, 58(8): 4875-4884.

[16] OOI E E, CHEW J S, LOH J P, et al. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine [J]. Virol J, 2006, 3(1): 39.

[17] 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): 322.

[18] SHIRYAEV S A, 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.

[19] WANG L F, LIN Y S, HUANG N C, et al. Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery [J]. Journal of interferon & cytokine research, 2015, 35(3): 143-156.

[20] TRICOU V, MINH N N, VAN T P, et al. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in vietnamese adults [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2010, 4(8): e785.

[21] BORGES M C, CASTRO L A, DA FONSECA B A L. Chloroquine use improves dengue-related symptoms [J]. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2013, 108(5): 596-599.

[22] FALZARANO D, SAFRONETZ D, PRESCOTT J, et al. Lack of protection against Ebola virus from chloroquine in mice and hamsters [J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21(6): 1065-1067.

[23] MADRID P B, PANCHAL R G, WARREN T K, et al. Evaluation of Ebola virus inhibitors for drug repurposing [J]. ACS Infect Dis. 2015, 1(7): 317-326.

[24] SAVARINO A, SHYTAJ I L. Chloroquine and beyond: exploring anti-rheumatic drugs to reduce immune hyperactivation in HIV/AIDS [J]. Retrovirology, 2015, 12: 51.

[25] NAARDING M A, BAAN E, POLLAKIS G, et al. Effect of chloroquine on reducing HIV-1 replication in vitro and the DC-SIGN mediated transfer of virus to $CD4^+$ T-lymphocytes [J]. Retrovirology, 2007, 4(1): 6.

[26] DERETIC V, LEVINE B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations [J]. Cell Host Microbe, 2009, 5(6): 527-49.

[27] COSTEDOAT-CHALUMEAU N, AMOURA Z, HUONG D L T, et al.

Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. review of the literature [J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(2): 111-115.
[28] TÖNNESMANN E, KANDOLF R, LEWALTER T. Chloroquine cardiomyopathy--a review of the literature [J]. Immunopharmacology and immunotoxicology, 2013, 35(3): 434-442.
[29] BERNSTEIN H N. Ocular safety of hydroxychloroquine [J]. Ann Ophthalmol, 1991, 23(7): 292-296.
[30] KARASIC T B, O'HARA M H, LOAIZA-BONILLA A, et al. Effect of gemcitabine and nab- paclitaxel with or without hydroxychloroquine on patients with advanced pancreatic cancer: a phase 2 randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 993-998.
[31] AKOSUA A N, SERRANO L W, SANDHU H S, et al. Frequent subclinical macular changes in combined BRAF/MEK inhibition with high-dose hydroxychloroquine as treatment for advanced metastatic braf mutant melanoma: preliminary results from a phase I/II clinical treatment trial [J]. Retina, 2019, 39(3): 502-513.
[32] JORGE A, UNG C, YOUNG L H, et al. Hydroxychloroquine retinopathy-implications of research advances for rheumatology care [J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(12): 693-703.
[33] VINCENT M J, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. Virology journal, 2005, 2(1): 69.
[34] HUI D S, AZHAR E I, MADANI T A, et al. The continuing COVID-19 epidemic threat of novel coronaviruses to global health--the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China [J]. Int J Infect Dis, 2020, 91:264-266.
[35] DYALL J, COLEMAN C M, HART B J, et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection [J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2014, 58(8): 4885-4893.
[36] WANG M L, CAO R Y, ZHANG L K, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. Cell Research, 2020, 30(3): 269-271.
[37] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[S/OL]. [2020-03-04] http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml
[38] MAXMEN A. More than 80 clinical trials launch to test coronavirus treatments [J]. Nature, 2020, 578: 347-348.

(编辑:曾敏莉)
(收稿日期:2020-03-01 修回日期:2020-03-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.04.019

· 综述 ·

新型冠状病毒肺炎临床特征及抗病毒药物治疗方案研究进展

杨佳丹[1] 综述,董志[2,3] 审校 (1.重庆医科大学附属第一医院,重庆 400016;2.重庆市生物化学与分子药理重点实验室,重庆 400016;3.重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R511 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2020)04-0059-04

Clinical Characteristics of Corona Virus Disease 2019 and Progress of Antiviral Therapy

Yang Jiadan[1], Dong Zhi[2,3] (1. *The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing* 400016, *China*; 2. *Chongqing Key Laboratory of Biochemistry and Molecular Pharmacology*, *Chongqing* 400016, *China*; 3. *Children's Hospital of Chongqing Medical University*, *Chongqing* 400014, *China*)

2019 年 12 月,湖北省武汉市出现多例新型冠状病毒肺炎病例。2020 年 2 月,世界卫生组织(WHO)将该病毒正式命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,SARS-CoV-2),SARS-CoV-2 所导致的感染被命名为新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019,COVID-19)。冠状病毒(coronavirus,CoV)属冠状病毒科,是一组具有外套膜的正链单股 RNA 病毒,可导致动物和人类不同程度的呼吸道、肠道、肝脏和神经系统疾病[1-3]。包括 4 属:α-CoV、β-CoV、γ-CoV、δ-CoV。短短 20 年来,冠状病毒已引发了包括严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus,SARS-CoV)感染、中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus,MERS-CoV)感染和目前的 SARS-CoV-2 感染在内的 3 次传染病大流行[4-6]。三种冠状病毒均属于 β-CoV,传播速度快,重症可导致严重呼吸综合征和死亡。目前,COVID-19 已成为全球关注的突发公共卫生事件,但仍缺乏直接抗病毒治疗药物。本文分析了 SARS-CoV-2 的临床特征,并探讨了既往暴发的 SARS-CoV 和 MERS-CoV 治疗方法,以期为患者的治疗提供参考。

1 流行病学

2019 年 12 月,COVID-19 的暴发被报道与武汉华南海鲜和动物批发市场有关[7]。2020 年 1 月下旬,《柳叶刀》首次报道了 6 例死于 COVID-19 感染的病例,主要为急性呼吸窘迫综合征和急性心脏损伤[8]。截止 2020 年 2 月 15 日,疫情相关公告显示全国 COVID-19 累计确诊病例 66 581 例,现存确诊病例 56 563 例,现存疑似病例 8 969 例,现存重症病例 11 053 例,累计治愈出院病例 8 494 例,累计死亡病例 1 524 例[9]。自首例中国境外 COVID-19 患者在泰国被报道,目前,COVID-19 患者已在全世界多个国家被发现[10]。

2020 年 2 月 18 日,国家卫生健康委员会办公厅与国家中医药管理局办公室联合发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》[11]中,对潜伏期进行了描述"基于目前的流行病学调查,新型冠状病毒肺炎潜伏期 1 ~ 14 d,多为 3 ~ 7 d"。同时,提

作者简介:杨佳丹(1982.10-),女,博士,临床药师,主要从事临床药物治疗学及药理学研究,E-mail:547748178@qq.com。
通讯作者:董志(1960.03-),男,博士,教授,主要从事神经药理学研究,E-mail:100789@cqmu.edu.cn。