

· 药学争鸣 ·

ACADEMIC CONTENTION IN
PHARMACEUTICAL FIELD

羟氯喹治疗新冠肺炎的临床药学监护要点思考

王志鹏^{1#}, 廖赞^{2#}, 翟晓波³, 叶晓芬⁴, 董平⁵, 孟现民⁵, 钟明康^{6*}, 陈万生^{1**}

(1. 海军军医大学附属长征医院药材科, 上海 200003; 2. 上海交通大学医学院附属同仁医院药学部, 上海 200336; 3. 同济大学附属东方医院药学部, 上海 200120; 4. 复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032; 5. 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心药学部, 上海 201508; 6. 复旦大学附属华山医院药剂科, 上海 200040)

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情正在全球范围内肆虐,发病和死亡人数持续增加。美国FDA曾于2020年3月29日紧急批准医院使用羟氯喹治疗COVID-19患者,在全球范围引起了极大关注;《上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识》也推荐羟氯喹用于COVID-19治疗。由已公开发表的文献可见,临床应用或临床研究中采用的给药方案不尽相同,羟氯喹是否安全有效亦存在很大争议,从而引发业界思考:临床疗效的差异与给药方案不同是否存在关联?开展药学监护是否可以有效降低不良反应发生率?羟氯喹为治疗疟疾、类风湿关节炎等疾病的常用药物,其药理作用、体内过程已有系统报道。针对羟氯喹半衰期较长、表观分布容积较大的特点,重点关注其临床药理学特征,探讨给药方案及临床药学监护要点,以期羟氯喹在COVID-19治疗中的应用提供参考。

[关键词] 羟氯喹; 新型冠状病毒肺炎; 抗病毒机制; 药代动力学; 药物相互作用; 不良反应; 药学监护

[中图分类号] R969

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094(2020)07-0558-07

Key Considerations for the Pharmaceutical Care of COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine

WANG Zhipeng¹, LIAO Yun², ZHAI Xiaobo³, YE Xiaofen⁴, DONG Ping⁵, MENG Xianmin⁵, ZHONG Mingkang⁶, CHEN Wansheng¹

(1. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Pharmacy, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China; 3. Department of Pharmacy, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China; 4. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 5. Department of Pharmacy, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China; 6. Department of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is wreaking global havoc, and the number of new cases and deaths continues to increase. Hydroxychloroquine was approved by FDA on March 29th, 2020 for the emergency treatment of COVID-19, which has aroused great concern worldwide. It was also recommended by *Experts' Consensus of Shanghai over Comprehensive Treatment of COVID-19*. Published literature reported clinical applications or researches with different regimens, however, whether hydroxychloroquine is safe and effective still remains highly controversial. These results have provoked some thoughts: is there a correlation between clinical efficacy and different regimens? Can effective pharmaceutical care reduce the incidence of adverse reactions? Hydroxychloroquine is a commonly used drug for the treatment of malaria, rheumatoid arthritis and other diseases, and its pharmacological effects and *in vivo* process have been systematically reported. This article focuses on the long half-life, large apparent distribution volume and pharmacological characteristics of hydroxychloroquine, and discusses the therapeutic regimens and key points of clinical pharmaceutical care, so as to provide reference for the clinical application of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19.

[Key words] hydroxychloroquine; COVID-19; antiviral mechanism; pharmacokinetics; drug interaction; adverse reaction; pharmaceutical care

接受日期: 2020-06-06

*** 通讯作者:** 钟明康, 教授, 主任药师; **研究方向:** 临床药学; **E-mail:** mkzhong_hs@126.com

**** 通讯作者:** 陈万生, 教授, 主任药师; **研究方向:** 中药品质调控、临床系统生物学; **E-mail:** chenwansheng@simm.edu.cn

贡献等同

羟氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ) 是氯喹 (chloroquine, CQ) 的羟基取代产物, 具亲脂性和弱碱性, 化学名为 2-[[4-[(7-氯喹啉-4-基)氨基]戊基](乙基)氨基]乙醇, 分子式为 $C_{18}H_{26}ClN_3O$ 。HCQ 从 20 世纪 50 年代开始被应用于疟疾的治疗^[1], 此外, HCQ 还可通过抑制肿瘤内的自噬作用而发挥抗肿瘤效果, 可增强多种抗肿瘤药的疗效^[2-6]; 近年来研究发现 HCQ 具有调节免疫系统、抗炎、调节细胞因子释放等作用, 因此也被用于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、慢性关节炎等疾病的治疗。新型冠状病毒肺炎 (COVID-19, 以下简称新冠肺炎) 正在全球肆虐, 诱发该疾病的病毒为严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2), 属于 β 属新型冠状病毒。我国科学家发现在新冠肺炎的治疗中, HCQ 表现出一定的疗效, 《上海市 2019 冠状病毒病综合救治专家共识》推荐 HCQ 用于新冠肺炎治疗; 美国 FDA 于 2020 年 3 月 29 日紧急批准医院利用 HCQ 治疗新冠肺炎病人, 但又于 6 月 15 日撤销, WHO 也曾一度暂停“大团结临床试验 (SOLIDARITY trial) 羟氯喹项目”。

目前, 已启动多项临床试验用于验证 HCQ 治疗新冠肺炎的疗效, 其中, 陈军等^[7] 在一项纳入 30 例普通型新冠肺炎患者的临床试验中, 给予实验组患者 (15 例) HCQ (400 mg, qd, 共 5 d), 结果发现, 以病毒转阴率、重症化率为主要终点的研究难以对 HCQ 的疗效进行评价。Tang 等^[8] 报道了一项纳入 150 例新冠肺炎患者的多中心临床试验, 治疗组患者 (75 例) 在前 3 d 接受 $1200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 HCQ 负荷剂量, 随后的 11 或 18 d 中接受 $800 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 HCQ, 结果发现 HCQ 不能提高患者的病毒转阴率, 但可显著改善患者的临床症状 (C 反应蛋白水平明显降低, $P=0.045$), 同时 HCQ 还会明显增加患者腹泻的发生 ($P=0.004$)。Yu 等^[9] 发现, 在标准疗法的基础上加用 HCQ (200 mg, bid, 5~7 d), 可显著降低白细胞介素 (IL)-6 的浓度 ($P<0.05$), 以及降低新冠肺炎患者的死亡率 ($P<0.05$), 但对患者住院时间无显著影响。另有部分研究显示, 新冠肺炎患者加用 HCQ 和 (或) 阿奇霉素无明显获益^[10-11]。2020 年 6 月 3 日, WHO 重新启动了“大

团结临床试验羟氯喹项目”, 目前正在进行中。总之, 尽管 HCQ 被广泛用于新冠肺炎临床治疗, 但医学界对该药疗效及安全性仍存在广泛争议。

由上述报道可见, HCQ 用于新冠肺炎治疗的给药方案不够一致, 临床效应不够明确, 大剂量和常规剂量 HCQ 具有不同的临床疗效和不良反应。临床疗效的差异与给药方案不同是否存在关联? 开展药学监护是否可以有效降低不良反应发生率? HCQ 治疗新冠肺炎的确切疗效和不良反应仍需进一步评价。

本文将综述 HCQ 在抗病毒治疗中的作用机制、临床药代动力学、药物相互作用、不良反应, 并提出给药方案建议及注意事项, 以期为 HCQ 用于新冠肺炎治疗提供理性参考。

1 羟氯喹抗病毒机制

Wang 等^[12] 研究发现, HCQ 具有抗登革热病毒作用 [IC_{50} 为 $(10.1 \pm 1.6) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$], 其机制可能为诱导细胞活性氧类 (ROS) 和线粒体抗病毒信号蛋白 (MAVS) 介导的固有免疫激活, 上调多种细胞因子、干扰素等的表达等, HCQ 也能同细胞内溶酶体结合, 干扰其功能, 上调胞内 pH 至 6, 从而抑制病毒感染、胞内增殖和蛋白修饰等^[13]。胞内的弱酸性环境可能是多种病毒感染细胞及胞内复制的必要条件, 上调胞内 pH 值同样可抑制埃博拉病毒、马尔堡病毒、甲型流感病毒、基孔肯雅病毒的感染和胞内增殖^[14-15]。

CQ 可通过干扰血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 糖基化, 降低 ACE2 同 SARS-CoV 的结合, 阻断 SARS-CoV 的感染^[16]。最新研究显示, HCQ 和 CQ 均有体外抑制 SARS-CoV-2 的作用, 二者的 EC_{50} 分别为 0.72 和 $5.47 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, HCQ 的效果显著优于 CQ^[17]。有报道显示, HCQ 抑制中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 和 SARS-CoV 感染非洲绿猴肾细胞的 EC_{50} 分别为 8.28 和 $7.97 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[18]。在 HIV 中, HCQ 和 CQ 可通过干扰病毒 gp120 蛋白糖基化抑制病毒增殖, 以及通过抑制记忆 T 细胞自噬而诱导其凋亡^[19]。针对 SARS-CoV-2, HCQ 发挥抗病毒作用的机制尚未完全明确, 上述研究结果可能为阐

明 HCQ 的抗 SARS-CoV-2 作用机制提供参考。

2 羟氯喹药代动力学

Tett 等^[20]报道, 高加索人单次口服 HCQ 200 mg 后的药物代谢特征为非线性, 生物利用度为 70%~80%, 血浆终末半衰期 ($t_{1/2}$) 为 (50 ± 16) d, 全血 $t_{1/2}$ 为 (44 ± 12) d, 血浆 C_{\max} 为 $46 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (范围为 $34 \sim 79 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), 全血 C_{\max} 为 $244 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (范围为 $188 \sim 427 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), t_{\max} 为 3.2 h (范围为 2~4.5 h)。HCQ 在体内有广泛而快速的组织分布和极慢速末端消除特征, 特别容易蓄积在脾、肝、肾、心、眼等脏器, 血液清除率仅为 $96 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 其多剂量给药需 3~6 个月才能达到稳态。

Fan 等^[21]报道, 在中国健康男性人群中 ($n=20$), 单次口服 HCQ 200 mg, 血浆 $t_{1/2}$ 约为 (298 ± 105) h, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(1950 \pm 435) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, C_{\max} 为 $(44.1 \pm 27.6) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, t_{\max} 为 (3.85 ± 1.04) h。约 50% 的 HCQ 经过肝脏代谢, 42% 经肾脏代谢, 约 25%~50% 的 HCQ 以原型药物从肾脏排出体外^[22]。HCQ 在肝脏经 CYP2D6、2C8、3A4、3A5 代谢为 3 个产物: 脱乙基氯喹、双脱乙基氯喹、单脱乙基羟氯喹, 单脱乙基羟氯喹的类风湿关节炎治疗作用可能优于 HCQ 本身, 但抗 SARS-CoV-2 活性未知, 而双脱乙基氯喹和 HCQ 本身同胃肠道不良反应相关^[23]。

HCQ 的剂量不超过 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时, 不良反应发生率不会增加, 而超过上述用量, 则视网膜病变和胃肠道不良反应的发生率大大增加^[22, 24]。Mok^[25]综述了 HCQ 在系统性红斑狼疮患者中应用的暴露效应关系, $500 \sim 1000 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的血液暴露量有较好的治疗效果, 超过 $1000 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 不能带来更多的临床获益, 中国人群 ($n=33$) 连续口服 HCQ 400 mg (qd) 超过 6 个月后的血清暴露浓度为 $(437 \pm 281) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 单次口服 HCQ 200 mg, 血浆 C_{\max} [$(44.1 \pm 27.6) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$] 远低于多次给药的稳态血药浓度^[26]。在儿童关节炎患者中, HCQ 的最大允许血清暴露浓度为 $370 \sim 470 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[27]。

3 羟氯喹的药物相互作用

Jallouli 等^[24]研究报道, 系统性红斑狼疮患者

($n=509$) 在服用 CYP450 酶抑制剂 ($n=113$) 和诱导剂 ($n=14$) 后, HCQ 的 C_{\max} 不会改变 ($P=0.7$), 但 HCQ 代谢可能受到影响。HCQ 可增加血浆地高辛的浓度, 增强氨基糖苷类药物阻滞神经接头的作用, 同西咪替丁合用时 HCQ 的代谢受到抑制; HCQ 可拮抗新斯的明和吡啶斯的明的临床效应, 也可减弱机体对狂犬疫苗的免疫反应; 抗酸药物可减少 HCQ 的吸收, 两药合用时建议间隔 4 h 使用; HCQ 可增强降血糖药物的作用, 增加环孢素血浆暴露, 抑制抗癫痫药物活性; 此外, HCQ 不可同可能具有心脏毒性的药物合用^[28]。HCQ 同美托洛尔合用时可显著增加其 AUC 和 C_{\max} ^[29]。HCQ 同上述药物合用时, 应根据临床实际情况, 评估合理性。

4 羟氯喹不良反应

白云静等^[30]报道, 204 例风湿病患者服用 HCQ [平均用药时间 (43.02 ± 13.95) d, 累积剂量 (83.66 ± 34.48) g] 后不良反应发生率为 13.73%, 但均为轻微不良反应, 停药或减少剂量后症状可改善。Munster 等^[23]报道, 在类风湿关节炎患者中, 胃肠道不良反应发生率与 HCQ 在血液中的暴露量呈正比, HCQ 血浆暴露不超过 $1000 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 全血暴露不超过 $5000 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 可认为对于胃肠道是安全的。2016 版欧洲风湿防治联合会指南已明确推荐系统性红斑狼疮患者孕前及孕期可接受 HCQ 治疗^[31]。

HCQ 较为引人关注的不良反应主要有视网膜毒性和心脏毒性等, 在一项纳入 2361 位患者, 且所有患者服用 HCQ 超过 5 年的研究中, 总体视网膜毒性发生率为 7.5%, HCQ 用量为 $4.0 \sim 5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者中, 10 年内发生率低于 2%, 超过 20 年, 发生率超过 20%^[32]。在心脏毒性方面, 仅有部分病例被报道 HCQ 可诱发致死性的传导阻滞, 或造成限制性心肌病^[33-35]。Chatre 等^[36]报道, 在 127 例 HCQ 或 CQ 所致心脏毒性的患者中, 传导紊乱是 HCQ 或 CQ 导致心脏毒性的主要表现, 因此, 在临床应用 HCQ 的过程中, 应避免同可导致心脏 QT 间期延长的药物合用, 如抗心律失常药物奎尼丁等、抗精神类药物氯丙嗪等、抗抑郁药物丙咪嗪等、胃肠系统

药物西沙比利等、抗感染药红霉素等, 并密切监视患者心电图变化。

5 羟氯喹临床药学监护要点

临床使用 HCQ (400 mg, qd, 3~5 d), 有少数患者出现病毒核酸复阳的情况^[37], 提示在短期 HCQ 暴露后患者体内病毒载量有所降低, 但仍有病毒潜伏, 上述现象可能同 HCQ 的体内暴露量不足或暴露时间过短相关。在上述 Tang 等^[8]的研究中, 高剂量的 HCQ 使得患者的临床症状有显著好转, 但患者的腹泻发生率也明显升高 ($P=0.004$)。Garcia-Cremades 等^[38]通过建立数学模型, 发现服用 HCQ 剂量高于 400 mg, bid, 超过 5 d, 患者体内的病毒载量可显著下降, 显著缩短治疗周期, 而剂量超过 600 mg, bid, 则可能引起 QT 间期增加。Gautret 等^[39]报道了法国的一项关于 HCQ 的非盲非随机的临床研究, 20 例患者在入组后第 6 d 表现出病毒载量的显著下降, 其平均 HCQ 的血浆浓度为 $(460 \pm 200) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。陈军等^[7]、Tang 等^[8]、Gautret 等^[39]进行的研究间存在差异, 主要是因为 HCQ 给药方案不同、研究人群不同。此外, 陈军等^[7]与 Tang 等^[8]的研究中, 病毒转阴率并未显著提高, 而在上海市新冠肺炎定点收治单位, 部分患者使用 HCQ 400 mg (qd) 后 2 h 左右的血浆浓度仅仅在 $100 \sim 400 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 由此推测, 中国新冠肺炎患者服用 HCQ 病毒转阴率提升不明显的原因可能为 HCQ 体内暴露不足。

综合上述研究结果, 笔者所在研究团队建议调整 HCQ 给药方案为: 第 1—2 d, 400 mg, q12h; 第 3 d 起, 400 mg, qd, 疗程 10~14 d。体外实验中 HCQ 对 SARS-CoV-2 的 EC_{50} 为 $0.72 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (即 $241 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)^[16], 因此建议将 HCQ 血浆暴露量维持在 $500 \sim 1\,000 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 但全血暴露浓度不应超过 $5\,000 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 直至用药结束。单次使用 HCQ 200 mg, 血浆 C_{max} 仅为 $(44.1 \pm 27.6) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 此方案调整负荷剂量并延长给药时间, 以快速达到暴露浓度 ($500 \sim 1\,000 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 并维持一段时间, 可能比只采用 400 mg (qd) 方案及 CQ 方案 (第 1—2 d, 500 mg, bid; 第 3 d 起, 500 mg, qd, 疗程 5~7 d)

效果更好、不良反应发生率更低。

HCQ 主要经过肝、肾代谢, 肝脏 CYP 酶多态性可能会降低 HCQ 的分解代谢, 造成 HCQ 体内暴露的个体化差异, 且 HCQ 拥有较长的消除半衰期, 因此, 有必要进行药物体内暴露的监测及停药后的随访。治疗期间应监测患者每日用药后 2 h 的血液样本, 根据监测结果调整给药剂量。新冠肺炎患者的血液属感染性样本, 在样本的采集与送检、废弃样本的处理过程中都应遵循标准流程, 严格做好防护。

临床使用 HCQ 要重点关注以下特殊类型患者的安全问题: 1) 对 HCQ、CQ 或 4-氨基喹啉类药物过敏的患者; 2) 先前伴有眼部黄斑疾病的患者; 3) 6 岁以下的儿童 (200 mg 片剂不适用于 35 kg 以下儿童, 超过 6 岁儿童用药不应超过 $6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$); 4) 伴有室性心律失常的患者; 5) 低钾、低镁、心动过缓或伴随使用可使 QT 间期延长的药物的患者, 应根据临床实际情况, 慎用或禁止使用^[35]。

在药学监护过程中, 对于计划长期使用 HCQ 的患者, 用药前应进行眼科检查, 后续至少每年检查 1 次, 视网膜毒性同用药剂量相关, 每日剂量超过 $6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 视网膜毒性会大大增加。大量临床实践显示, HCQ 对患有系统性红斑狼疮的孕妇具有很高安全性, 提示患新冠肺炎的孕妇使用 HCQ 进行治疗的风险可能较低。对于伴有肾衰竭的新冠肺炎患者, 因肾脏对 HCQ 的代谢和排泄下降, 可适当降低 HCQ 的用量, 第 1—2 d 给予 400 mg, q12h, 第 3 d 起, 给予 200 mg, qd 的维持量即可, 需透析患者可在透析之后给药。对于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶有缺陷的患者 (蚕豆病患者), 要密切关注 HCQ 可能导致溶血症发生。

在临床实践中, 新冠肺炎患者大多连续服用 HCQ 10~14 d, 由于 HCQ 具有半衰期长和表观分布容积大的特点, 患者康复出院后体内仍有高水平的 HCQ 暴露, 应定期进行随访。可考虑将患者纳入远程药学监护体系, 随访时间可持续到 3 个月或更长。监护内容包括血、尿中 HCQ 及其主要代谢产物的浓度监测, 以及 HCQ 蓄积可能造成的不良反应及相互作用; 关注患者的心脏、胃肠道、眼部等不良

反应, 对患者进行用药教育, 避免不合理的药物联用, 提供药学咨询; 另外, 由于新冠肺炎为新型传染性疾 病, 人们对其病理机制、预后结局等认识尚 不够完善, 患者难免会有一定的心理压力, 在开展 药学咨询服务时, 在为患者解决用药疑惑的基础上, 应适当提供一定的心理疏导。

6 结语

HCQ 是目前临床上一种成熟有效的治疗疟疾及 风湿免疫类疾病的药物, 临床应用时间长。部分临 床试验发现 HCQ 可显著改善新冠肺炎患者的临床 症状, 在体外实验中也证实了 HCQ 抗 SARS-CoV-2 的活性, 其机制可能同上调胞内 pH 有关, 此外, HCQ 也能调节机体的免疫状态, 可能对阻断 SARS-CoV-2 引发的“炎症因子风暴”有帮助, 但其对新

冠肺炎的治疗价值仍存在较大争议, 有待进一步研 究, WHO 的“大团结临床试验羟氯喹项目”正在 进行中, 大量新冠肺炎患者正在接受 HCQ 治疗, 其结果将为 HCQ 治疗新冠肺炎提供进一步的证据。 根据 HCQ 的临床药理学特点, 我们推荐调整 HCQ 的给药方案为: 第 1—2 d, 400 mg, q12h; 第 3 d 起, 400 mg, qd, 疗程 10~14 d; 对于肾功能不全患者, 调整方案为: 第 1—2 d, 400 mg, q12h; 第 3 d 起, 给予 200 mg (qd) 的维持量, 并建议对患者进行治 疗药物监测, 推荐血浆治疗窗为 500~1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 血浆暴露浓度不应超过 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 全血暴露浓度 不应超过 5 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。此外, 应密切关注患者合并 用药 (特别是同可能致 QT 间期延长的药物合用)、 心电图、黄斑病变、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷、出 院后的随访及 HCQ 的排泄等。

[参考文献]

- [1] 胡晶莹, 沈利, 潘卫庆. 恶性疟原虫氯喹抗性机制研究进展 [J]. 中国热带医学, 2009, 9(12): 2315-2317.
- [2] Liu L Q, Wang S B, Shao Y F, *et al.* Hydroxychloroquine potentiates the anti-cancer effect of bevacizumab on glioblastoma via the inhibition of autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109339. Doi: 10.1016/j.biopha.2019.109339.
- [3] 张云, 罗萍, 冷平. 自噬抑制剂硫酸羟氯喹对去势抵抗性前列腺癌化疗敏感性的影响 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2019, 50(3): 323-327.
- [4] Elhusseiny A M, Relhan N, Smiddy W E. Docetaxel-induced maculopathy possibly potentiated by concurrent hydroxychloroquine use[J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2019, 16: 100560. Doi: 10.1016/j.ajoc.2019.100560.
- [5] Home G A, Stobo J, Kelly C, *et al.* A randomised phase II trial of hydroxychloroquine and imatinib versus imatinib alone for patients with chronic myeloid leukaemia in major cytogenetic response with residual disease[J]. *Leukemia*, 2020, 34(7): 1775-1786.
- [6] Lin Y C, Lin J F, Wen S I, *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine inhibit bladder cancer cell growth by targeting basal autophagy and enhancing apoptosis[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017, 33(5): 215-223.
- [7] 陈军, 刘丹萍, 刘莉, 等. 硫酸羟氯喹治疗普通型 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 患者初步研究 [J]. 浙江大学学报 (医学版), 2020, 49(2): 215-219.
- [8] Tang W, Cao Z, Han M, *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2020, 369: m1849. Doi:10.1136/bmj.m1849.
- [9] Yu B, Li C, Chen P, *et al.* Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19[J/OL]. *Sci China Life Sci*, 2020: 1-7. [2020-05-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418114/>. Doi: 10.1007/s11427-020-1732-2.
- [10] Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, *et al.* Outcomes of hydroxychloroquine usage in united states veterans hospitalized with COVID-19 [J/OL]. *Med*, 2020: 1-14 [2020-05-03]. <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/21/2020.04.16.20065920.full.pdf?%253fcollection=>. Doi:10.1016/j.medj.2020.06.001.
- [11] Mahevas M, Thi Tran V, Roumier M, *et al.* No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial [EB/

- OL]. (2020-04-10)[2020-04-15]. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>.
- [12] Wang L F, Lin Y S, Huang N C, *et al.* Hydroxychloroquine-inhibited Dengue virus is associated with host defense machinery[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35(3): 143-156.
- [13] Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(3): 411-419.
- [14] Al-Bari M A A. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(1): e00293. Doi: 10.1002/prp2.293.
- [15] Akpovwa H. Chloroquine could be used for the treatment of filoviral infections and other viral infections that emerge or emerged from viruses requiring an acidic pH for infectivity[J]. *Cell Biochem Funct*, 2016, 34(4): 191-196.
- [16] 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. Doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
- [17] Yao X, Ye F, Zhang M, *et al.* *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)[J/OL]. *Clin Infect Dis*, 2020: ciaa237[2020-03-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/>. Doi:10.1093/cid/ciaa237.
- [18] 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]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(8): 4885-4893.
- [19] 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: 6. Doi: 10.1186/1742-4690-4-6.
- [20] Tett S E, Cutler D J, Day R, *et al.* Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1989, 27(6): 771-779.
- [21] Fan H W, Ma Z X, Chen J, *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence study of hydroxychloroquine sulfate tablets in Chinese healthy volunteers by LC-MS/MS[J]. *Rheumatol Ther*, 2015, 2(2): 183-195.
- [22] 王才惠, 段西凌. 羟氯喹在治疗皮肤病中的应用 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2013, 42(4): 259-261.
- [23] Munster T, Gibbs J P, Shen D, *et al.* Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2002, 46: 1460-1469.
- [24] Jallouli M, Galicier L, Zahr N, *et al.* Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(8): 2176-2184.
- [25] Mok C C. Therapeutic monitoring of the immuno-modulating drugs in systemic lupus erythematosus[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(1): 35-41.
- [26] Mok C C, Penn H J, Chan K L, *et al.* Hydroxychloroquine serum concentrations and flares of systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(9): 1295-1302.
- [27] Braun S, Ferner M, Kronfeld K, *et al.* Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2015, 50(4): 410-419.
- [28] 卫红涛, 沈素, 邸宣, 等. 长期使用氯喹 / 羟氯喹不良反应 / 事件病例分析与药物相互作用 [J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(5): 261-266, 271.
- [29] Somer M, Kallio J, Pesonen U, *et al.* Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49(6): 549-554.
- [30] 白云静, 姜德训, 申洪波, 等. 硫酸羟氯喹的不良反应临床调查分析 [J]. *北京医学*, 2011(7): 55-57.
- [31] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, *et al.* The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(5): 795-810.
- [32] Melles R B, Marmor M F. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(12): 1453-1460.

- [33] Azimian M, Gultekin S H, Hata J L, *et al.* Fatal antimalarial induced cardiomyopathy: report of 2 cases[J]. *J Clin Rheumatol*, 2012, 18(7): 363-366.
- [34] Yogasundaram H, Putko B N, Tien J, *et al.* Hydroxychloroquine induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(12): 1706-1715.
- [35] Morgan N D, Patel S V, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Rheumatol*, 2013, 19(5): 286-288.
- [36] Chatre C, Roubille F, Vernhet H, *et al.* Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature[J]. *Drug Saf*, 2018, 41(10): 919-931.
- [37] 李游江, 胡瑛瑛, 张晓东, 等. 七例普通型 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 出院患者病毒核酸随访结果 [J/OL]. *浙江大学学报 (医学版)*: 2020, 49(2): 1-6[2020-03-15]. <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.11>.
- [38] Garcia-Cremades M, Solans B P, Hughes E, *et al.* Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: an integrative modeling approach for effective drug repurposing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(2): 253-263.
- [39] Gautret P, Lagier J C, Parola P, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial[J/OL]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020: 105949[2020-03-25]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>. Doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.



【专家介绍】钟明康: 主任药师, 博士生导师, 毕业于中国药科大学(药剂学学士)和上海医科大学(临床药学硕士)。现任复旦大学附属华山医院药剂科主任, 兼任上海市临床药事管理质控中心主任、中国医院协会临床药事管理专委会副主任委员, 曾任上海市药学会医院药学专业委员会主任委员、上海市医院协会临床药事管理专委会主任委员、复旦大学药学院医院药学教研室主任。主要从事临床药事管理和临床药学研究和实践工作。担任《中国临床药学》杂志和《药学服务与研究》杂志副主编、《药学进展》编委等职。主要研究方向为临床药物代谢动力学、生物药剂学和制剂学、新药的研究与开发、药物相互作用、药物不良反应监测和发生机制研究、药物基因组学等。曾入选上海市卫生局“百人计划”, 曾在美国康州大学附属 Hartford 医院从事药学研究、在美国麻省医学中心从事临床药师工作, 曾在美国哈佛大学和中欧国际工商管理学院接受医院管理培训。



【专家介绍】陈万生: 博士, 教授/主任药师, 博士研究生导师, 国家药典委员会委员、中国药学会临床中药学专委会副主任委员、《药学进展》副主编, 主要从事中药品质调控、临床系统生物学研究。2010 年以来, 主持国家科技部重大专项、国家支撑计划、国家科技部国际合作项目、国家自然科学基金等课题 15 项, 在研 3 项, 完成 12 项; 以通讯(共同通讯)作者在 *ACS Chem Biol*、*J Exp Bot*、*Plant Biotechnol J*、*Hepatology* 等学术期刊发表 SCI 论文 110 篇; 获国家发明专利授权 19 项, 申请国际专利 1 项; 获 4 个新药临床试验批文; 获国家科技进步二等奖 2 项(第 2、6 完成人)、教育部科技进步一等奖 1 项(第 1 完成人), 先后入选国家杰出青年科学基金、上海市优秀学科带头人、上海市曙光学者、上海市青年科技启明星、上海市优秀青年教师等人才计划等。