氯喹和羟氯喹抗病毒药理及临床研究进展

何 蔚[1]，常炳程[2*]
1. 贵州中医药大学第二附属医院 药剂科，贵州 贵阳 550000
2. 贵州中医药大学第二附属医院 检验科，贵州 贵阳 550000

摘 要：病毒感染性疾病致病率高、传染性强、危害性大，对人类健康乃至社会发展造成很大威胁，因此寻找预防及治疗药物一直是关注的重点。氯喹、羟基氯喹是美国食品药品管理局批准的治疗疟疾、风湿免疫病的常用药，药品的成本低、安全性高。回顾了多项氯喹、羟氯喹抗病毒的药理研究及临床试验，归纳了二者对于人冠状病毒（HCoVs）、人免疫缺陷病毒（HIV）、寨卡病毒、肠道病毒71型（EV-A71）、朊病毒等多类病毒的作用，其具有广谱抗病毒作用，在临床上有较好的应用前景。

关键词：氯喹；羟氯喹；抗病毒；人冠状病毒；人免疫缺陷病毒；寨卡病毒；肠道病毒71型
中图分类号：R978.7 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-6376（2020）06-1015-06
DOI：10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.006

Research progress on antiviral pharmacology and clinical research of chloroquine and hydroxychloroquine

HE Wei[1], CHANG Bingcheng[2]
1. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, China
2. Department of Laboratory, Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, China

Abstract: Viral infectious disease have the characteristics of high pathogenicity, strong infectivity and great damage, which pose great threats to human health, and even to social development and stability. Therefore, discovering preventive and therapeutic drugs has always been the focus of society. Chloroquine and hydroxychloroquine are common drugs approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of malaria and rheumatic immune disease, with low-budget as well as high safety. This review analyzed studies about the antiviral activity of chloroquine and hydroxychloroquine, including laboratory experiments and clinical trials about human coronavirus, HIV, Zika virus, and enterovirus E-7. The effects of many types of viruses suggestted that chloroquine and hydroxychloroquine possess great clinical application potential.

Key words: chloroquine; hydroxychloroquine; antiviral drugs; human coronavirus; HIV; Zika virus; enterovirus A71

氯喹已有70多年的应用历史，最早用于抗疟治疗；羟氯喹药理作用与氯喹类似，疗效弱于氯喹，安全性较高[1]。随着研究的发展和深入，氯喹、羟氯喹对风湿病、心血管疾病、慢性肾脏病、皮肤病以及感染性疾病均有一定的疗效；最近二三十年研究发现氯喹、羟氯喹在肿瘤治疗中也能发挥作用[2]。临床上氯喹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，也可用于治疗肠外阿米巴病、结缔组织病、光敏感性疾病（如日晒红斑）等。羟氯喹主要用于类风湿关节炎，青少年慢性关节炎，盘状红斑狼疮和系统性红斑狼疮，以及由阳光引发或加剧的皮肤病变[3-4]。

广泛人群中应用显示氯喹、羟氯喹安全性高，长期耐受性好，对于儿童、孕妇和肾损伤患者也有较高的安全性[5]。氯喹、羟氯喹的不良反应主要有胃肠道反应、视网膜病变、皮肤色素沉着和其他皮

收稿日期：2020-03-07
第一作者：何 蔚，女，硕士，研究方向为药理学。Tel：18771962523 E-mail：569783983@qq.com
***通信作者：**常炳程，博士，副主任技师，研究方向为纳米药物。Tel：15377572696 E-mail：awakenu@foxmail.com

肤反应、肌病和血液并发症，其中视网膜病变是发生率最高的不良反应[6-7]。基于免疫调节机制，近年来多项研究证明氯喹、羟氯喹对多种病毒感染性疾病有积极作用，回顾了多项关于氯喹、羟氯喹的抗病毒活性研究，包括前期基础实验及临床试验，综述其对于人冠状病毒（human coronavirus，HCoVs）、人免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）、寨卡病毒（Zika virus）、肠道病毒71型（enterovirus A71，EV-A71）、朊病毒等多种病毒的作用，旨在为氯喹、羟氯喹的抗病毒研究提供更多的理论基础。

1 氯喹对HCoVs的抑制作用

1.1 氯喹抑制冠状病毒复制

近年来HCoVs已经引起了广泛人群的严重急性呼吸窘迫症（SARS），HCoVs有高度致病性，可以导致严重的上、下呼吸道感染。目前还没有有效的药物能缓解或治愈HCoVs诱发的感染。

两个独立研究团队发现氯喹在细胞水平上具有抗冠状病毒（SARS-CoV）活性，以干扰素β-1α为阳性对照药。结果显示氯喹能够抑制非洲绿猴肾细胞Vero E6细胞系中SARS-CoV病毒复制，半数效应浓度（EC_{50}）为（8.8±1.2）μmol/L，接近急性疟疾治疗期间所达到的氯喹血浆浓度，这一数值明显低于50%细胞病变浓度［CC_{50}＝（261.3±14.5）μmol/L］，提示氯喹对该细胞系应用的安全性。同时氯喹的抗病毒活性能延长至感染后5 h，而不显著下降[8]。

进一步研究阐明氯喹可通过减少Vero E6细胞表面血管紧张素转化酶2（angiotensin converting enzyme 2，ACE2）受体的末端糖基化、干扰SARS-CoV与ACE2受体结合来发挥抑制病毒复制的作用。

1.2 氯喹抑制HCoV-229E、HCoV-OC43

HCoV-229E属α群HCoVs，研究发现氯喹通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated protein kinase，MAPK）激活来抑制HCoV-229E在L132人胚胎肺细胞株上的复制[9]。

动物实验表明氯喹对HcoV-OC43同样有很好的疗效，在HCoV-OC43感染的新生C57BL/6小鼠模型中，给母鼠ig氯喹15 mg/（kg·d），经胎盘或母乳喂养的小鼠不受感染，小鼠存活率达98.6%，生存率呈剂量相关，5 mg/（kg·d）组小鼠生存率为88%，而1 mg/（kg·d）组的生存率仅为13%[10]。对HCoV诱发的传染性极强的SARS，氯喹可抑制体外病毒的复制和传播，还可保护新生小鼠不受HCoV-OC43感染，以上结果显示氯喹对HCoVs感染疾病的临床治疗有很大的应用前景。

1.3 氯喹抑制新型冠状病毒

新型冠状病毒（SARS-CoV-2）结构上与SARS-CoV相似，目前并未找到对应的特效药。研究者通过生物学分析发现SARS-CoV-2刺突（S）蛋白与SARS-CoV的S蛋白结构相似，也能通过S蛋白与宿主细胞表面ACE2受体结合，从而感染宿主的上皮细胞。随之通过实时RT-PCR技术验证了SARS-CoV-2与SARS-CoV基因序列的相似性[11]。SARS-CoV，HCoV-NL63、以及SARS-CoV-2均已被证实通过与ACE2结合感染人体。氯喹可能同样是以ACE2受体为靶点，干扰SARS-CoV-2与之结合，从而达到抑制病毒的作用[12]。

最近的1项研究表明氯喹能在体外有效抑制SARS-CoV-2，研究者将SARS-CoV-2培养于Vero E6细胞，通过实RT-PCR检测病毒复制数，免疫荧光显微技术对比病毒核蛋白在48 h感染后的表达量来对比各组之间的抗病毒效力。结果显示氯喹在低浓度下即能阻断病毒感染，EC_{50}为1.13 μmol/L、CC_{50}＞100 μmol/L，给药细胞与阴性对照细胞的吸光度比值（SI）＞88.50[13]。

氯喹不仅有抗病毒作用，还有免疫调节作用，细胞90%效应浓度（EC_{90}）值为6.9 μmol/L，建议临床的治疗量为口服500 mg/d [13]。在此基础上，我国在不同地区展开多项关于氯喹、羟氯喹治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的临床试验，这种老药新用的方式被认为是寻找COVID-19治疗手段的最快途径[14]。2020年3月28日，美国食品药品监督管理局（FDA）紧急批准医院使用硫酸羟氯喹和磷酸氯喹对已入院的青少年及成年COVID-19患者进行治疗[15]。

2 氯喹、羟氯喹抑制HIV

2.1 氯喹抑制HIV复制

氯喹的抗HIV活性通过对外周血淋巴细胞及单核细胞发挥作用，细胞对氯喹的摄取与体内条件相似，可抑制90%以上的病毒复制[16]。

羟氯喹体内抗HIV活性已有多个临床试验报道，首次临床试验是1995年的1个随机双盲试验、安慰剂对照研究。40例患者中有27人用羟氯喹800 mg/d抗病毒治疗，与对照组比较给药组第8周的血浆HIV-1 RNA复制减少，同时白介素-6（IL-6）浓度也下降。第2个临床试验72位患者进行为期16周的治疗，比较羟氯喹与齐多夫定的疗效。其中

35位患者给予羟氯喹800 mg/d治疗，37人给予齐多夫定治疗，与对照组比较羟氯喹组血浆HIV-1 RNA复制数显著减少（P＜0.5）；羟氯喹组抗病毒强度虽稍有不足，但齐多夫定用药组中有8人HIV-1 RNA水平上升，羟氯喹组没有出现HIV-1 RNA水平上升[17]。这些数据提示羟氯喹与齐多夫定相比，不易产生耐药性。羟氯喹的耐药性或优秀于其他常用抗逆转录病毒药物。

2002及2005年临床试验研究展开了对地达诺新/羟基脲/羟氯喹联合用药的单臂研究，其中16位患者用药48周，14位患者用药144周，羟氯喹剂量均为200 mg/d、2次/d，均检测到HIV-1 RNA复制数减少，治疗144周患者血浆HIV主要受体CD4细胞计数有上升趋势[18-19]。2010年的随机双盲试验，以安慰剂对照氯喹单药的作用，13例HIV阳性患者中9位服用氯喹16个月以上，其中6例给药250 mg/d、3例500 mg/d，治疗2个月后检测到500 mg/d氯喹组$CD8^+$的人白细胞DR抗原（HLA-DR）、钙动员膜糖蛋白CD38、细胞增殖相关抗原Ki67、$CD4^+$（Ki67）T细胞活化及增殖减少，血浆脂多糖（LPS）水平降低，但病毒载量及细胞相关病毒RNA没有变化[20]。另有临床试验发现联用羟氯喹、羟基脲和地达诺辛的抗逆转录病毒疗法可明显降低HIV患者病毒计数，CD4细胞计数增加[7]。

2.2 氯喹对多耐药HIV的抗病毒活性

由于氯喹、羟氯喹与传统抗HIV药的作用机制不同，临床应用可以联合其他抗逆转录病毒药（active anti-retroviral therapy，ART），发挥多通路抗HIV作用。有临床试验研究了氯喹（n=31）与各类抗逆转录病毒药[（依法韦仑（n=15），蛋白酶抑制剂（n=9），以及阿巴卡韦、拉米夫定、替诺福韦、地达诺新（n=8）]的药动学相互作用，氯喹150 mg/d与ART联用12周后，氯喹血浆浓度及其代谢物浓度对比氯喹单药的血浆药物浓度没有显著差异，其中依法韦伦有抑制氯喹代谢的趋势，所有患者耐受性良好，氯喹的组织分布也未受到影响，没有不良反应发生，提示了药物联用的安全性[21]。

2011年的单臂研究中，20例HIV免疫无应答患者给予羟氯喹400 mg/d，持续6个月，$CD4^+$T细胞增多，$CD14^+$细胞及$CD4^+$T细胞的活化增殖减少，血浆LPS水平降低。而在2012年的随机双盲试验中，83例HIV阳性无症状患者中44例服用羟氯喹，其余不采用抗逆转录治疗。羟氯喹剂量为400 mg/d，48周时病毒载量增多，$CD4^+$T细胞迅速减少[22-23]。2014年开放单臂试验，19例HIV免疫无应答者服用氯喹250 mg/d，持续24周时$CD4^+$T细胞没有变化，炎症因子HLA-DR、CD38、IL-6等没有变化[24]。

近年来有研究者提出氯喹及羟氯喹可作为抑制HIV免疫活化的治疗药物。综合以上临床试验结果，可能揭示了250 mg的氯喹剂量不足以发挥抗HIV的效应，以羟氯喹作为抗逆转录治疗的联合用药有一定的应用前景。

2.3 羟氯喹对HIV的抑制作用

羟氯喹可干扰病毒相关蛋白的翻译后修饰过程，对于HIV来说，新合成的病毒颗粒并无感染性，只有在包膜糖蛋白糖基化后才具备感染性，而氯喹可以抑制这一过程[25]。

2014年的1项单臂研究中，研究者对一批肯尼亚女性性工作者做了1项追踪调查，这些女性均处于HIV高暴露的环境，但尚未感染。研究者通过给39位女性服用200 mg/d的羟氯喹来检测受试者生殖道中细胞的免疫活化状态，用药后第1、3、5、9周检测1次。结果显示与用药前标记，持续6周用药后，羟氯喹用药组生殖道中T细胞活化显著减少，$CD4^+$T细胞上的HIV协同受体CCR5浓度减少11%，辅助性T细胞17（Th17）活化减少，由辅助T（Th）细胞表达的$CD4^+$受体显著减少（P=0.01）。此外，与用药前比较，血浆HIV入侵的细胞数量共减少31%[26]。另一项试验研究证实400 mg的羟氯喹可显著减少炎症评分，升高常规T细胞水平，同时减少T细胞及单核细胞的活化[22]。说明羟氯喹通过减少HIV与未感染细胞膜上的CD4结合来阻挡HIV入侵，可作为HIV潜在的预防用药。

3 氯喹、羟氯喹抑制寨卡病毒

寨卡病毒是一种RNA病毒，主要经蚊虫传播，可引起自限性发热疾病，伴随着头痛、皮疹、肌痛及结膜炎发生。自2015年在美洲发现后，寨卡病毒感染导致的神经系统疾病，尤其是新生儿小头畸形的发病率急剧上升，引起全球广泛关注。

3.1 氯喹抑制寨卡病毒在Vero细胞中的复制

研究显示氯喹抑制Vero细胞感染寨卡病毒后病变，抑制Vero细胞感染寨卡病毒后E蛋白表达及NS5蛋白表达[27]。体外研究证明氯喹与寨卡病毒入侵抑制剂25HC有相似的效果，抑制病毒在Vero细胞（EC_{50}=4.15 μmol/L）、人肝癌细胞系Huh7细胞（EC_{50}=1.72 μmol/L）中复制[28]。同时氯喹抑制FSS13025细胞系中的寨卡病毒[29]。氯喹还可抑制人脑微血管内皮细胞hBMEC和人髓核细胞hNPC

中寨卡病毒的感染。氯喹可以减少寨卡病毒感染细胞的数量，抑制病毒感染诱导的病毒复制和细胞死亡，而不产生细胞毒作用。此外，氯喹治疗可部分逆转寨卡病毒感染引起的小鼠神经球形态学变化[30]。

3.2 氯喹抑制大鼠胚胎脑部寨卡病毒感染

尽管氯喹会渗入乳汁，治疗剂量下对孕妇及胎儿没有毒性作用，氯喹可治疗小鼠的寨卡病毒感染，保护乳鼠不受感染。3～4周龄免疫缺陷小鼠感染寨卡病毒后6 h，以100 mg/kg氯喹ig给药，1天后氯喹即能显著抑制寨卡病毒感染，实验者进一步在干扰素-α/β（IFN-α/β）受体缺陷的鼠模型中检测氯喹的作用，以同样的方式给药5 d后，小鼠的病毒血症显著减轻。研究者另外创建了感染寨卡病毒的新生小鼠模型，结果发现接受氯喹干预的母鼠可提高寨卡病毒感染小鼠的存活率高达90%。小鼠脑组织中寨卡病毒载量显著降低，而当氯喹在小鼠注射寨卡病毒12 h后开始干预，保护效应会降低，24 h后则完全失去作用[29]。这些结果显示氯喹主要作用于早期的寨卡病毒感染。

3.3 羟氯喹保护小鼠胚胎不受寨卡病毒感染

研究发现，怀孕期间阻断胎盘自噬通路可避免寨卡病毒感染：胎盘细胞的递送机制控制寨卡病毒经由母代向子代传播，敲除胎盘滋养层的关键自噬基因Atg16l1，可阻断寨卡病毒对胎盘的感染。而羟氯喹可成功减少人滋养层细胞及大鼠胎盘中的病毒载量。寨卡病毒感染后第1天，以40 mg/(kg·d)羟氯喹给孕鼠ip，滋养层p62（降低自噬活性的标识因子）水平显著升高，但羟氯喹对母鼠感染没有影响。胎盘中寨卡病毒RNA显著降低，相应的子代脑组织中寨卡病毒感染减少[31]，可见羟氯喹在怀孕个体中对胎盘具有特异性作用。

4 氯喹对EV-A71的抑制作用

EV-A71是引起婴幼儿手足口病主要病原体之一，感染性强且致病率高，尤其易诱发神经系统方面的并发症。目前针对手足口病还没有相应的疫苗，且手足口病的感染率及严重性逐年上涨，对公共健康造成很大威胁[32]。

作为一种亲溶酶体药物，氯喹可抑制小鼠胚胎成纤维细胞中EV-A71的RNA复制[33]。进一步研究表明氯喹可抑制横纹肌肉瘤细胞中多种肠道病毒的作用：氯喹对EV-A71，柯萨奇病毒A6及艾柯病毒7（echovirus 7，E-7）感染有对抗作用，氯喹不仅抑制EV-A71进入宿主细胞，还能对宿主细胞感染的EV-A71复制产生抑制。在EV-A71感染的新生小鼠模型中，氯喹可提高小鼠生存率，降低临床症状评分，其中预防及治疗复合用药组效果最好，在第5天注射给药时达到最低评分3.2分，治疗组在第6～7天达到3.5分，预防给药组在第5天达到4.6分，而对照组在第7天全部死亡[34]。

氯喹的体内有效性研究提示临床可采用预防及治疗联合用药的方法对手足口病展开治疗作用研究。此外，由于肠道病毒E-7不是依赖酸性pH入侵的病毒，氯喹仍可抑制E-7复制，其抗E-7作用可能通过其他机制实现。

5 氯喹对朊病毒的作用

朊病毒（prion）是一种不含核酸分子，只由蛋白质分子构成的类病毒，该蛋白颗粒具有感染性，朊病毒病最常见的是克雅氏病（Creatzfeldt-Jakob disease，CJD）。临床试验表明氯喹对CJD感染有效，氯喹类似物不仅抑制致病性朊病毒蛋白的聚集，还能抑制正常细胞中朊病毒蛋白转化为疾病相关形式[35]。

6 氯喹对其他病毒的作用

氯喹类似物对病毒感染如丙型肝炎病毒关节炎，屈曲病毒的基孔肯亚病有效，氯喹可用于丝状病毒科感染及其他依赖酸性pH环境入侵的病毒所致的感染，但对埃博拉、戈登热及甲型流感病毒没有临床效用[36-38]。一项临床研究对感染戈登热72 h后的患者给予3 d氯喹治疗，虽然氯喹不能减少病毒感染，但可减少戈登热引发的出血热几率，减少患者疼痛，增加生存质量[39]。

7 结语

7.1 氯喹、羟氯喹抗COVID-19的治疗前景

由于COVID-19传染性高、潜伏期长，在世界范围呈长期反复出现的特点，完善氯喹的临床应用方案有重要意义。氯喹在国内外的COVID-19临床研究中有一定效果，我国多地已有专家共识，广东临床专家组提出采用氯喹治疗COVID-19，其用法、剂量和疗程已纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》。上海市COVID-19临床救治专家组在《上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识》中推荐使用氯喹和羟氯喹，并对用法、用量进行调整。随后，国家卫生健康委员会和国家中医药管理局在《关于调整磷酸氯喹治疗新冠肺炎用法用量的通知》中也提出调整氯喹剂量和疗程，并在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》中进行了更新和完善[40]。

最新研究指出SARS-CoV-2很可能是通过刺突糖蛋白Spike与宿主细胞表面ACE2结合入侵细胞，ACE2不仅是SARS-CoV-2入侵的细胞膜受体，也是RAS中重要的血压调节因子，因而在SARS-CoV-2感染和肺损伤中发挥着重要作用[41]。氯喹、羟氯喹对COVID-19及其他HCoVs的抑制效应很可能是以ACE2为作用靶点，其机制有待进一步研究证实。

7.2 氯喹、羟氯喹抗HIV的应用前景

氯喹、羟氯喹均可抑制HIV病毒复制，已有大量临床研究报道羟氯喹对HIV的预防及治疗作用，羟氯喹与常规抗逆转录药物作用途径不同，且具有耐药性低、药品成本低的特点，羟氯喹联合ART抗HIV效果更为显著，其剂量与疗程有待进一步研究确定。

7.3 氯喹、羟氯喹抗其他病毒的应用前景

氯喹、羟氯喹对寨卡病毒及EV-A71的药理作用研究尚在动物实验阶段，氯喹、羟氯喹可通过胚胎发挥对寨卡病毒感染的抑制作用，为研究氯喹、羟氯喹其他的抗病毒作用提供了思路。氯喹也可抑制新生小鼠EV-A71感染，但氯喹不良反应较大，儿童用药容易引发毒性反应，可探讨羟氯喹对EV-A71感染的作用。

老药新用作为一种药物开发策略，可大大节省开发时间和成本，受到越来越多的重视。近年来氯喹、羟氯喹不断有新的药理作用被发现，氯喹、羟氯喹对疟疾、风湿病及皮肤病有显著的治疗作用，对COVID-19、HIV有相当的临床前及临床研究基础，对寨卡病毒及EV-A71也有显著抑制作用，其抗病毒活性研究具有重要意义。氯喹具有廉价、高效的特点，但治疗窗窄，在临床应用上需结合患者实际情况选择用药；羟氯喹与氯喹相比不良反应较少，安全性较高，在氯喹治疗有效但出现较多不良反应时，可酌情考虑使用羟氯喹。氯喹、羟氯喹的广谱抗病毒作用有着很值得研究和开发的前景，不论是从疗效、安全性还是经济性上，氯喹/羟氯喹都为病毒相关感染的治疗提供了新的选择。

参考文献

[1] 李少强, 孙雪林, 胡 欣. 治疗新冠肺炎,羟氯喹是否比氯喹更合适 [J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(3): 1-6.
[2] Shukla A M, Shukla A W. Expanding horizons for clinical applications of chloroquine, hydroxychloroquine, and related structural analogues [J]. Drug Context, 2019, 8(11): 1-12.
[3] 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]. 解放军药学学报, 2000, 2(6): 85-88.
[4] 徐 峰, 杨定乔, 李文辉, 等. 喹啉类药物研究进展 [J]. 广东药学, 2004, 14(6): 6-9.
[5] Shetty A K, Woods C R. Prevention of malaria in children [J]. Pediatr Infect Dis J, 2006, 25(12): 1173-1176.
[6] Wiacek M P, Bobrowska-Snarska D, Lubinski W, et al. What is new in recommendations on ophthalmological screening in patients treated with chloroquine and hydroxychloroquine? update and literature review [J]. Niger J Clin Pract, 2017, 20(8): 919-923.
[7] Al-Bari M A. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(6): 1608-1621.
[8] 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.
[9] Kono M, Tatsumi K, Imai A M, et al. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK [J]. Antiviral Res, 2008, 77(2): 150-152.
[10] 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.
[11] Corman V M, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by real-time RT-PCR [J]. Euro Surveill, 2020, 25(3): 2000045.
[12] 郭俞利, 卜敬华. 冠状病毒感染过程中血管紧张素转换酶2作用的研究进展 [J]. 厦门大学学报: 自然科学版, 2020, 4(6): 1-8.
[13] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (SARS-CoV-2) *in vitro* [J]. Cell Res, 2020, 30(3): 269-271.
[14] Zhang T Y, He Y D, Xu W SH, et al. Clinical trials for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) A rapid response to urgent need [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(5): 774-776.
[15] 夏训明. 美国FDA紧急批准硫酸羟氯喹和磷酸氯喹用于治疗COVID-19 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(2): 276.
[16] Savarino A, Gennero L, Chen H C, et al. Anti-HIV effects of chloroquine: mechanisms of inhibition and spectrum of activity [J]. AIDS, 2001, 15(17): 2221-2229.
[17] Savarino 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.

[18] Paton N I, Aboulhab J, Karim F. Hydroxychloroquine, hydroxycarbamide, and didanosine as economic treatment for HIV-1 [J]. Lancet, 2002, 359(9318): 1667-1668.

[19] Paton N I, Aboulhab J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load_ safety, efcacy and resistance profle after 144 weeks [J]. HIV Med, 2005, 6(1): 13-20.

[20] Murray S M, Down C M, Boulware D R, et al. Reduction of immune activation with chloroquine therapy during chronic HIV infection [J]. J Virol, 2010, 84(22): 12082-12086.

[21] Ippolito M M, Jacobson J M, Lederman M M, et al. Effect of antiretroviral therapy on plasma concentrations of chloroquine and desethyl-chloroquine [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(10): 1617-1620.

[22] Piconi S, Parisotto S, Rizzardini G, et al. Hydroxychloroquine drastically reduces immune activation in HIV-infected, antiretroviral therapy-treated immunologic nonresponders [J]. Blood, 2011, 118(12): 3263-3272.

[23] Routy J P, Angel J B, Patel M, et al. Assessment of chloroquine as a modulator of immune activation to improve CD4 recovery in immune nonresponding HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy [J]. HIV Med, 2015, 16(1): 48-56.

[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): 1-8

[25] 向思颖, 张高红, 郑永唐. 氯喹/羟氨喹在艾滋病治疗中的应用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(1): 13-17.

[26] Lajoie J, Birse K, Mwangi L, et al. Using safe, affordable and accessible non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce the number of HIV target cells in the blood and at the female genital tract [J]. J Int AIDS Soc, 2018, 21(7): e25150.

[27] 姚向阳, 黄 璐, 徐 雪, 等. 氯喹抑制寨卡病毒在Vero细胞中感染复制的实验研究 [J]. 热带医学杂志, 2019, 19 (4): 409-412, 421, 528.

[28] Zhang F C, Li X F, Deng Y Q, et al. Excretion of infectious Zika virus in urine [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(6): 641-642.

[29] Li C, Zhu X, Ji X, et al. Chloroquine, a FDA-approved drug, prevents Zika virus infection and its associated congenital microcephaly in mice [J]. EBiomedicine, 2017, 24(5): 189-194.

[30] 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. doi: 10.3390/v8120322.

[31] Cao B, Parnell L A, Diamond M S, et al. Inhibition of autophagy limits vertical transmission of Zika virus in pregnant mice [J]. J Exp Med, 2017, 214(8): 2303-2313.

[32] 徐 强, 刘 虹, 胡思源, 等. 抗病毒口服液治疗小儿手足口病肺脾湿热证的随机对照、多中心临床研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 973-978.

[33] Lin Y W, Lin H Y, Tsou Y L, et al. Human SCARB2-mediated entry and endocytosis of EV71 [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30507.

[34] Tan Y W, Yam W K, Sun J, et al. An evaluation of chloroquine as a broad-acting antiviral against hand, foot and mouth disease [J]. Antiviral Res, 2018, 149(2): 143-149.

[35] Geschwind M D, Kuo A L, Wong K S, et al. Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease [J]. Neurology, 2013, 81(23): 2015-2023.

[36] Paton N I, Lee L, Xu Y, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial [J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(9): 677-683.

[37] 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.

[38] Gignoux E, Azman A S, De Smet M, et al. Effect of artesunate-amodiaquine on mortality related to Ebola virus disease [J]. N Engl J Med, 2016, 374(1): 23-32.

[39] 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.

[40] 高 琪. 氯喹药理特点及用于新型冠状病毒肺炎治疗的建议 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2020, 5(9): 1-5.

[41] 齐 阳, 黄爱文, 宋洪涛. 血管紧张素转换酶2抗新冠病毒药理作用机制的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 16(3): 1-5.