

羟氯喹的临床不良反应研究现状

Research progress on clinical adverse reactions of hydroxychloroquine

刘凡萌¹, 江山¹, 周媛婷¹,
江绍锋^{1,2}, 黄金清¹

(1. 桂林医科大学 基础医学院, 广西肿瘤免疫与微环境调控重点实验室, 广西壮族自治区 桂林 541199; 2. 桂林医科大学, 广西卫健委广西肿瘤免疫与受体靶向药物基础研究重点实验室, 广西壮族自治区 桂林 541199)

LIU Fan-meng¹, JIANG Shan¹,
ZHOU Yuan-ting¹,
JIANG Shao-feng^{1,2},
HUANG Jin-qing¹

(1. Guangxi Key Laboratory of Tumor Immunology and Microenvironmental Regulation, School of Basic Medicine Sciences, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; 2. Guangxi Health Commission Key Laboratory of Tumor Immunology and Receptor-Targeted Drug Basic Research, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(2025GXNSFHA069125); 广西肿瘤免疫与微环境调控重点实验室基金资助项目(2024KF011); 广西高校大学生创新创业计划基金资助项目(S202510601176)

作者简介: 刘凡萌(2000-), 女, 硕士研究生, 主要从事免疫药理学方面的研究

通信作者: 黄金清, 副研究员, 硕士生导师
MP: 15807737170

E-mail: auhhuangjinqing@foxmail.com

江绍锋, 副研究员, 硕士生导师

MP: 15977324936

E-mail: shaofengjiang@glmu.edu.cn

摘要: 羟氯喹是一种抗疟疾药物, 具有抗炎和免疫调节作用, 可以治疗类风湿关节炎(RA)和系统性红斑狼疮(SLE)等疾病, 因其抑制病毒的治疗潜力得以在新型冠状病毒肺炎期间被广泛应用。羟氯喹存在药物副作用, 其毒性作用机制与细胞色素 P450 3A4(CYP3A4)酶代谢、阻滞内向整流钾电流(IK1)、干扰光感受器和视网膜色素上皮(RPE)细胞等作用有关, 可以导致神经系统、心血管系统、视网膜、消化系统、皮肤、血液系统等多系统损伤。本研究对羟氯喹导致的毒副作用及其分子机制进行综述, 为羟氯喹的毒性作用研究以及临床合理用药提供理论支持。

关键词: 羟氯喹; 毒性作用; 视网膜; 神经系统; 心血管系统

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.02.018

中图分类号: R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)02-0258-07

Abstract: As an antimalarial drug, hydroxychloroquine has anti-inflammatory and immunomodulatory effects, and can treat rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) and other diseases. Because of its potential to inhibit virus therapy, it is widely used during the period of novel coronavirus pneumonia. Hydroxychloroquine also has drug side effects, which can cause damage to multiple systems such as the nervous system, cardiovascular system, retina, digestive system, skin, and blood system. Its toxic mechanism is related to Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) enzyme metabolism, blocking inward rectifier K⁺ current (IK1), interfering with photoreceptors and retinal pigment epithelial (RPE) cells, and other effects. This study provides a review of the toxic side effects and molecular mechanisms caused by the application of hydroxychloroquine, providing theoretical support for the study of its toxic effects and rational clinical use.

Key words: hydroxychloroquine; toxic effects; retina; nervous system; cardiovascular system

羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)是一种4-氨基喹啉类抗疟药物, 具有抗炎、免疫调节、抗感染、光滤和抗凝等多重药理作用, 临床上常用于治疗系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)和类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等自身免疫性疾病^[1]。羟氯喹因其弱碱性可以深入细胞溶酶体的酸性囊泡, 通过改变pH值抑制血红蛋白溶解酶的释放, 降低血红蛋白溶解水平, 从而干扰疟原虫的生长^[2]。近年来, 除了治疗SLE和RA, 羟氯喹在心血管疾病改善和肿瘤辅助治疗中也得到了广泛应用^[3]。新型冠状病毒疫情爆发

期间,羟氯喹在治疗冠状病毒疾病(corona virus disease 2019, COVID-19)方面的潜力得到了研究证实^[4],美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在2020年3月30日至6月15日期间授予其紧急使用授权,允许羟氯喹在临床试验环境之外用于治疗COVID-19,导致该药物被广泛使用^[5]。但也有研究表明发病率和死亡率增加主要是由于与羟氯喹相关的心脏毒性,以及在病毒感染的基础上,羟氯喹加重了肺炎患者其他系统的恶化情况,随着安全性问题的暴露,FDA于2020年6月15日撤回了紧急使用授权,并警告慎用此药物治疗COVID-19^[6]。

羟氯喹通常以硫酸盐形式给药,在肠道上段被吸收后,能广泛分布于细胞液与细胞间液,其体内停留时间极长,可达1300 h^[7]。该药物具有组织亲和性,容易在富含黑色素的皮肤和眼睛组织中沉积。羟氯喹通过肝脏经细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)酶系代谢,生成仍有活性的去乙氯喹、去乙羟氯喹等代谢产物,最终通过肾脏排泄。羟氯喹有长达约50 d的血浆消除半衰期,导致药物及其代谢产物极易在体内蓄积,引发药物副作用^[8]。羟氯喹常见的不良反应包括胃肠道反应,如恶心、呕吐和腹泻,以及心脏毒性、肝肾功能异常、重症皮疹和头晕头痛等神经系统反应,还有最严重的视网膜病变。

本研究系统梳理了羟氯喹在临床应用中的不良反应,包括对神经系统、心血管系统、视觉损伤、消化系统、皮肤和血液系统等方面造成的毒性损伤,并深入探讨引发其不良反应的分子机制,以便临床医生全面认识该药物的风险特征,为临床安全用药和未来的研究提供理论依据和参考。

1 羟氯喹对各系统的毒理作用

1.1 羟氯喹对血脑屏障高渗透性及引发肌无力

羟氯喹对神经系统的副作用包括妄想、紧张、烦躁等精神症状。国内关于羟氯喹神经系统副作用的最早报道出现在2016年^[9],其中描述了患者在使用硫酸羟氯喹片期间出现思维失控、肢体僵硬和易兴奋等神经精神症状。国外研究在2015年也报道了氯喹和羟氯喹相关的神经精神副作用,包括癫痫发作、共济失调、视网膜病和边缘脑炎^[10]。

综合其在临床应用中的表现,羟氯喹引起的神经系统反应主要表现为对肌肉和中枢神经的影响。根据FDA不良事件报告系统的评价^[11],羟氯喹使用后,患者的肌肉活检显示肌纤维萎缩和空泡化,表现为隐

匿性起病的近端肌无力,同时患者还可能发生周围神经感觉异常,如振动觉减退和腱反射消失,以及颅神经损伤等不良反应。目前这些不良反应的具体机制尚不明确。RICHARDSON等^[12]在评估六种最常见的治疗新冠药物时,发现冠状病毒可能会破坏血脑屏障,导致药物对中枢神经系统的渗透性增强,其中羟氯喹在这六种药物中渗透性最强,最有可能渗透到大脑;小鼠实验表明羟氯喹最高可以达到21%的渗透率,这就导致在用于治疗新冠时羟氯喹可能会对神经系统造成严重的损伤。KHALILI等^[13]研究表明羟氯喹的不良反应还包括听力丧失、耳鸣,诱导耳毒性,特别是羟氯喹可能加重重症肌无力,导致眩晕和平衡失调。

对于羟氯喹诱导神经和精神疾病的分子机制,有文献提出了几种可能的途径,如5-羟色胺转运蛋白抑制、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)拮抗、乙酰胆碱酯酶抑制和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)拮抗^[14]。此外,羟氯喹通过细胞色素P450 3A4(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)酶代谢,在联合使用CYP3A4抑制剂(如氟伏沙明)时需谨慎,避免进一步升高血浆水平的羟氯喹,增强不良反应^[15]。

1.2 羟氯喹对心血管系统的毒副作用

羟氯喹对心血管系统的毒性影响主要体现在:低血压、心肌炎、QT间期(QT interval)延长,束支和房室传导阻滞,以及可能引发阵发性心房颤动、心肌梗死、尖端扭转型室性心动过速等疾病。

羟氯喹的心血管系统毒性作用可分为短期使用和长期使用。短期快速静脉注射时,可能会引起急性低血压,极端情况下,如快速静脉注射治疗儿童疟疾时,可能导致儿童急性低血压猝死^[16]。近年来短期使用羟氯喹的副作用相对较小,严重不良反应主要发生在长期过量使用。长期过量使用羟氯喹可能导致心律失常,轻微表现为传导阻滞,如左右束支传导阻滞,严重时可能出现羟氯喹最常见的副作用QT间期延长或心室颤动等恶性心律失常^[17]。特别是在RA和SLE患者中,羟氯喹可能会引起窦性心动过缓甚至停搏^[18]。与对神经系统毒性类似,羟氯喹也会对心肌产生影响,表现为心肌细胞弥漫性空泡化,溶酶体增多以及心肌壁增厚^[19]。

ISTAMPOULOUOGLU等^[20]阐述羟氯喹在心血管系统毒性机制:QT间期延长是心室复极延迟的表现,羟氯喹可能通过抑制心脏人源Ether- α -go-go相关基因(human Ether- α -go-go-related gene,

hERG)钾通道,阻断内向整流钾电流(inward rectifier K^+ current, IK1)实现。羟氯喹对 IK1 的阻滞效应最强,其次是快速延迟整流钾电流(rapid delayed rectifier K^+ current, IKr)和钠电流(sodium current, INa),最后是 L 型钙电流(L-type calcium current, I_{CaL})。同时,在羟氯喹对 hERG 的作用中发现,羟氯喹通过与 hERG 蛋白结合,显著抑制了其通道活性,从而导致钾的输出减少和膜复极化降低,最终导致长 QT 综合征^[21]。在减慢窦性心律方面,有研究表明羟氯喹通过阻断窦房结细胞的 If 电流,降低舒张期去极化率,从而降低窦房结细胞的动作电位生成频率而起作用^[22]。羟氯喹对心肌的影响与其药代动力学特征有关,羟氯喹进入溶酶体后引起心肌细胞溶酶体中代谢产物降解受阻,诱发心肌疾病。此外,也有研究者认为羟氯喹可能对心肌梗死后的电重构产生负面影响,它通过影响心肌细胞的动作电位、传导性及兴奋-收缩耦联,这种对电重构过程的非正常干预,会破坏心脏电活动的稳定性,从而增加心律失常的发生概率^[23]。

值得注意的是,短期内使用羟氯喹出现不良反应时,停药可缓解或消除症状;但长期使用时可能会导致心脏失代偿,停药后症状不会好转。羟氯喹可能会增加特定临床风险因素患者(如心脏病、心律失常、低钾血症、低镁血症患者)的 QT 间期,根据羟氯喹的药代动力学特征研究,其代谢产物会在体内长期留存,所以这种影响不仅可能发生在治疗期间,也有可能继续存在于停药后的几天至两个月内^[24]。

1.3 羟氯喹对视觉系统的副作用

羟氯喹的眼部毒性主要表现为角膜色素沉积、眼部调节反射异常以及视网膜病变,其中视网膜病变是最为严重且常见的不良反应,视网膜病变中包括黄斑变性,停药后不易恢复。

卫红涛等^[25]报道羟氯喹引发的不良反应病例表明,羟氯喹单次用药,当用药剂量超过 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的标准,也可能导致不可逆的视力损害。JORGE 等^[26]研究表明羟氯喹会干扰光感受器细胞和视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)细胞溶酶体的正常降解功能,同时羟氯喹作为一种促黑素药物,能与 RPE 内侧的神经视网膜(由光感受器细胞、双极细胞、神经节细胞等细胞组成)中的黑色素结合,最终导致细胞内脂褐素的积累,进而引发光感受器细胞的退化。在体外实验中,羟氯喹会影响全反式视黄醇,羟氯喹显示出阻断有机阴离子转

运多肽 1A2 (organic anion transporting polypeptide family 1A2, OATP1A2) 的摄取活性, OATP1A2 在人类 RPE 细胞中表达,并参与全反式视黄醇的再循环过程。RENDIC 等^[27]研究发现羟氯喹显著抑制了人胚肾 293 细胞(human embryonic kidney 293 cells, HEK293)和原代人 RPE 细胞对全反式视黄醇的摄取能力。同时,有研究表明氯喹和羟氯喹可能通过非细胞毒性机制快速破坏 RPE 屏障功能,实验结果显示氯喹和羟氯喹显著上调了 RPE 紧密连接蛋白 CLDN1 和 OCLN 的信使 RNA(messenger RNA, mRNA)表达水平,而蛋白表达的增加可能是 RPE 细胞对屏障功能破坏的应激反应^[28]。

羟氯喹引起的黄斑病变,早期特点在于视网膜旁区域出现斑片状的损伤,同时伴有适度的视力下降和视野缺损^[29]。在病变发展到出现结构性 RPE 损伤之前的中度阶段时,通常可以观察到 50% 至 100% 的视网膜旁环损伤以及内部视网膜旁层明显变薄^[30]。随着病变的进一步进展,可以观察到不同的色素沉着模式,黄斑区域可能会出现所谓的“牛眼”病变,其特征包括不规则的小凹色素岛、RPE 萎缩导致的色素脱失区域,这些区域又被过度色素沉着的环所包围。在病变的最终阶段,视网膜色素上皮细胞的萎缩会围绕中心凹形成。这种萎缩可能伴随继发性黄斑囊样水肿、视网膜前膜等并发症^[31]。当毒性影响扩展至中央凹时,可能会导致视力显著下降,甚至夜间视力受损。在严重中毒时,还可能出现瞳孔对光反应迟钝、瞳孔不对称或瞳孔传入功能障碍^[32]。

需要注意,药物剂量 $> 5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,长期使用该药物(10~25 年),高蓄积剂量(600~1 000 g,为连续使用 77~141 个月的累计剂量)是增加视觉损伤的关键因素^[33]。同时一定要注意慎重同时使用非甾体类抗炎药和 CYP450 酶系代谢药物,可能会加重视觉损伤。

1.4 羟氯喹对其他系统的副作用

羟氯喹对其他系统同样存在毒副作用。在消化系统方面,患者可能会经历恶心、呕吐、腹泻以及腹痛等不适症状,这些症状通常由消化道对药物的不良反应引起,需要患者和医生的重视^[34]。尽管对皮肤及其附属结构的影响相对较少,但羟氯喹仍有可能引起严重的皮肤不良反应,包括但不限于重症皮疹、麻疹样红斑和银屑病样皮疹。某些皮疹的出现可能与日晒有关,患者在使用羟氯喹期间应尽量避免直接暴露于阳光或紫外线之下^[35]。此外,

瘙痒症、皮肤黏膜色素沉着变化、头发变白甚至脱发等不良反应也有报道,更为罕见且严重的不良反应包括药物超敏综合征、急性泛发性脓疱型银屑病、剥脱性皮炎以及中毒性表皮坏死等,这些潜在的皮肤不良反应强调了在使用羟氯喹时需要密切监测的重要性^[36]。

1.5 羟氯喹最新不良反应

近年来,羟氯喹引起的其他不良反应也引起了广泛的关注与更加深入的研究。在免疫系统中,羟氯喹会对人淋巴 TK6 细胞造成弱遗传毒性,导致 *BBC3*、*CDKN1A*、*DDB2*、*DDIT3* 和 *PPP1R15A* 等基因 mRNA 表达增加、TP53 蛋白表达增加,这些基因都与细胞凋亡相关,羟氯喹可能通过激活细胞凋亡途径最终影响机体免疫系统^[37]。在血液系统方面,羟氯喹的使用可能会导致贫血、中性粒细胞减少以及血小板减少症等血液学异常,这些血液系统的变化可能影响患者的整体健康状况。因此,在使用过程中需定期进行血液检查,以便及时发现并处理相关问题^[38]。FALCÃO 等^[39]报道患者在接受羟氯喹治疗后血清转氨酶水平显著升高,可达正常值 10 倍,提示了羟氯喹可能具有严重的肝毒性。CHEN 等^[40]报道了 SLE 患者因服用羟氯喹诱发急性肝衰竭,表现为发热、腹泻和呕吐,排除病毒感染及影像学异常后,肝活检确认为药物性肝损伤,停药并进行保守治疗后病情好转。王明杰等^[41]在进行托法替布联合羟氯喹治疗难治性类风湿关节炎患者的临床研究时,发现不良反应主要有胃肠道反应、轻度肝损伤等。

2 羟氯喹毒副作用的防治策略

2.1 实现个体化用药

药物基因组学研究表明,羟氯喹的代谢和转运过程与多种基因多态性相关。PALUDETTO 等^[42]研究发现羟氯喹及其代谢物对九种 CYP 酶具有抑制作用,结果表明 CYP3A4 酶、CYP2C8 酶和 CYP2D6 酶是参与羟氯喹代谢的关键酶,这三种 CYP 酶均不同程度地形成主要代谢物去乙基氯喹 (desethylchloroquine, DCQ) 和去乙基羟氯喹 (desethyl hydroxychloroquine, DHCQ)。因此,基于药代动力学模型可以改善羟氯喹的药物相互作用和进行风险估计,通过检测患者相关基因型,研究羟氯喹的代谢酶和转运体,有助于了解其在体内的代谢和分布特点,进而预测羟氯喹的疗效和毒副作用,实现个体化用药。针对羟氯喹这些代谢酶的分析 and 转运体的调控,有助于降低羟氯喹毒副作用。

2.2 注意羟氯喹与其他药物相互作用

羟氯喹与其他药物联用时,可能发生药物相互作用,影响其疗效和安全性。羟氯喹是 CYP 酶 (如 CYP3A4 酶、CYP2C8 酶和 CYP2D6 酶) 的底物,这表明在使用羟氯喹时,羟氯喹与 CYP 酶发生相互作用,可能会受到这些 CYP 抑制剂、底物或诱导剂药物等共同给药的影响,从而影响其安全性和有效性^[43],例如,与 CYP2D6 和 CYP3A4 抑制剂 (如西咪替丁、克拉霉素等) 联用,可能导致患者羟氯喹血药浓度升高,增加毒副作用风险。MONTASTRUC 等^[44]研究发现与单独使用羟氯喹相比,羟氯喹与二甲双胍的联合使用可能会增加毒性。根据羟氯喹与药物转运蛋白的相互作用,有研究表明羟氯喹不抑制负责转运内源性物质 (如胆汁酸、激素) 和外源性药物 (如他汀类、抗生素) 的有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptide, OATP),但在浓度超过 10 μM 时会抑制 P-糖蛋白 (p-glycoprotein, P-gp),干扰其限制药物进入细胞或促进药物外排的作用,影响某些药物在体内的分布和清除。孕烷 X 受体 (pregnane x receptor, PXR) 是一种核受体,调控多种药物代谢酶 (如 CYP3A4) 和 P-gp 的表达,芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 与免疫调节、细胞增殖分化有关,羟氯喹不会激活或增强由 PXR 或 AhR 这两个核受体所调控的下游基因的表达^[45]。为降低羟氯喹与其他药物的相互作用风险,建议在用药前详细了解患者的用药情况,避免与可能发生相互作用的药物联用。在必须联用时,应密切监测患者病情和血药浓度,及时调整羟氯喹剂量。

2.3 羟氯喹的监测与评估

使用羟氯喹时注意血药浓度监测,监测羟氯喹血药浓度有助于评估其疗效和安全性。根据患者病情、体重、肝肾功能等因素,制定合适的血药浓度监测方案,确保羟氯喹在安全范围内发挥疗效。如果情况恶化一定要及时停药,避免过量累积造成不可逆的损伤。毕重文等^[46]通过超高效液相色谱-串联质谱联用仪 (ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS) 法检测人干血斑中氯喹和羟氯喹的浓度,准确度高、重复性好,可用于日常治疗时羟氯喹浓度的监测。发展生物标志物研究,寻找与羟氯喹毒副作用相关的生物标志物,有助于早期发现和预防毒副作用。目前,已有研究发现了一些可能与羟氯喹毒性相关的生物标志物,如心脏毒性标志物 NT-proBNP、hs-cTnI。使用光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 早期检测视

网膜损伤时,特定视网膜层改变可能是一个早期毒性指标。目前研究关注在没有明显视网膜毒性的情况下,羟氯喹使用,也会使外核层(outer nuclear layer, ONL)厚度显著减少,同时长期使用羟氯喹可能导致眼底神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)的损害^[47]。在视网膜毒性方面,未来应利用高分辨率光学相干断层扫描和人工智能图像分析技术,建立视网膜外核层、神经纤维层等细微结构变化的量化评估体系,实现羟氯喹毒性的超早期诊断。

2.4 中药干预羟氯喹副作用

研究表明中药具有抗氧化、抗炎、保护视网膜和心脏等作用,可能对羟氯喹毒副作用具有一定的防治作用。例如,黄芪具有保护心脏的作用,可能减轻羟氯喹心脏毒性^[48]。枸杞子、茯苓、当归等中药在治疗黄斑变性等视网膜病变具有显著作用,可以考虑应用缓解羟氯喹所导致的眼部病变^[49]。根据中西医结合治疗策略,在西医治疗基础上结合中医辨证施治,运用中药调理患者体质,有助于降低羟氯喹毒副作用风险。目前还没有相关中药直接治疗羟氯喹所引起副作用的研究,未来在这方面值得深入探讨。综上所述,通过个体化用药、药物相互作用管理、监测与评估以及中药干预等策略,有助于降低羟氯喹毒副作用风险,提高患者用药安全性。

3 讨论

羟氯喹作为一种具有多重药理作用的4-氨基喹啉类化合物,在自身免疫性疾病治疗中具有重要意义,并在COVID-19大流行期间一度受到广泛关注。然而,其临床应用需谨慎。研究发现羟氯喹的毒副作用与剂量、疗程、患者个体差异等因素密切相关。药物基因组学研究揭示了羟氯喹代谢酶和转运体基因多态性对药物毒性的影响,其中引起离子通道阻滞、溶酶体功能障碍、药物转运抑制以及细胞应激与凋亡是羟氯喹毒性影响的关键。羟氯喹毒副作用可能导致患者生活质量下降,甚至危及生命,合理的防治措施有助于降低羟氯喹的停药率和治疗中断率,保证治疗效果,因此,关注羟氯喹毒副作用的防治具有重要意义。未来研究应深入探讨羟氯喹毒副作用的分子机制,开展大样本、多中心的临床研究,进一步验证羟氯喹毒副作用的危险因素和防治措施,同时利用组学技术(如转录组学、蛋白质组学)和基因编辑模型,系统性揭示羟氯喹在不同组织中的毒副作用。研发新型生物标志物,提高羟氯喹毒

副作用的早期诊断和风险评估能力。此外,关注特殊人群如新生儿、孕产妇是否对羟氯喹的毒性作用更加敏感,以及是否具有遗传易感性。最后,推动羟氯喹个体化用药,降低个体的毒副作用风险。随着科学技术的不断发展,未来的研究将为羟氯喹毒副作用的防治提供更多科学依据,使羟氯喹成为更加安全、有效的治疗药物。

参考文献:

- [1] SCHREZENMEIER E, DÖRNER T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: Implications for rheumatology [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(3):155—166.
- [2] LIU P C, LV M N, LI J B, et al. Advancements on the impact of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus [J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(9):e30393. 2024-04-27 [2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38711668/>.
- [3] VERBAANDERD C, MAES H, SCHAF M B, et al. Repurposing drugs in oncology (ReDO) - chloroquine and hydroxychloroquine as anti-cancer agents [J/OL]. *Ecancermedicalscience*, 2017, 11:781. 2017-11-23 [2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225688/>.
- [4] WANG M, CAO R, ZHANG L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro* [J]. *Cell Res*, 2020, 30(3):269—271.
- [5] HUYBRECHTS K F, BATEMAN B T, ZHU Y, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects [J/OL]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(3):290.e1-290.e22. 2020-09-19 [2025-10-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961123/>.
- [6] ROSENBERG E S, DUFORT E M, UDO T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in new york state [J]. *JAMA*, 2020, 323(24):2493—2502.
- [7] 张赛龙, 缪朝玉. 氯喹和羟氯喹药理特性及新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗应用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(4):261—271.
- [8] RAO I R, KOLAKEMAR A, SHENOY S V, et al. Hydroxychloroquine in nephrology: Current status and future directions [J]. *J Nephrol*, 2023, 36(8):2191—2208.
- [9] 潘祺琦, 罗臻. 硫酸羟氯喹片致神经精神症状1例[J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(4):245—248.
- [10] MAXWELL N M, NEVIN R L, STAHL S, et al. Prolonged neuropsychiatric effects following management of chloroquine intoxication with psychotropic polypharmacy [J]. *Clin Case Rep*, 2015, 3(6):379—387.
- [11] 朱正怡, 倪映华, 高鹏, 等. 基于FDA不良事件报告系统的氯喹及羟氯喹不良反应分析与评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(17):1805—1810.
- [12] RICHARDSON P J, OTTAVIANI S, PRELLE A, et al. CNS penetration of potential anti-COVID-19 drugs [J]. *J Neuro*, 2020, 267(7):1880—1882.

- [13] KHALILI H, DASTAN F, DEHGHAN MANSHADI S A. A case report of hearing loss post use of hydroxychloroquine in a HIV – infected patient[J]. *Daru*, 2014, 22(1):20.
- [14] BORAH P, DEB P K, CHANDRASEKARAN B, *et al*. Neurological consequences of SARS – COV – 2 infection and concurrence of treatment – induced neuropsychiatric adverse events in COVID – 19 patients: Navigating the uncharted[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:627723. 2021 – 02 – 18 [2025 – 10 – 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33681293/>.
- [15] HAMM B S, ROSENTHAL L J. Psychiatric aspects of chloroquine and hydroxychloroquine treatment in the wake of coronavirus disease – 2019: Psychopharmacological interactions and neuropsychiatric sequelae[J]. *Psychosomatics*, 2020, 61(6):597–606.
- [16] 李林凌,阮燕菲,白融,等. 氯喹和羟氯喹心血管毒副作用研究进展[J]. *中国医药*, 2020, 15(7):992–995.
- [17] COSTEDOAT – CHALUMEAU N, HULOT J S, AMOURA Z, *et al*. Cardiomyopathy related to antimalarial therapy with illustrative case report[J]. *Cardiology*, 2007, 107(2):73–80.
- [18] YILMAZER B, SALI M, COSAN F, *et al*. Sinus node dysfunction in adult systemic lupus erythematosus flare: A case report[J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(3):472–475.
- [19] SMID B E, HOLLAK C E, POORTHUIS B J, *et al*. Diagnostic dilemmas in Fabry disease: A case series study on GLA mutations of unknown clinical significance[J]. *Clin Genet*, 2015, 88(2):161–166.
- [20] ISTAMPOULOUOGLU I, ZIMMERMANN S, GRANDINETTI T, *et al*. Cardiovascular adverse effects of lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine in COVID – 19 patients: Cases from a single pharmacovigilance centre[J/OL]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2021(2): e202111. 2021 – 06 – 30 [2025 – 10 – 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34285902/>.
- [21] YU R, LI P. Computational and experimental studies on the inhibitory mechanism of hydroxychloroquine on hERG[J/OL]. *Toxicology*, 2021, 458:152822. 2021 – 06 – 30 [2025 – 10 – 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34058295/>.
- [22] CAPEL R A, HERRING N, KALLA M, *et al*. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization – activated current if: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(10):2186–2194.
- [23] QUIÑONES M E, JOSEPH J K, DOWELL S, *et al*. Hydroxychloroquine and Risk of Long QT Syndrome in Rheumatoid Arthritis: A veterans cohort study with Nineteen – Year follow – up[J]. *Arthritis Care Res*, 2023, 75(7):1571–1579.
- [24] 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.
- [25] 卫红涛,沈素,邸宣,等. 短期使用氯喹/羟氯喹引起不良反应的病例报道分析及合理应用建议[J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(4):202–207,213.
- [26] 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.
- [27] RENDIC S, GUENGERICH F P. Metabolism and interactions of chloroquine and hydroxychloroquine with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters[J]. *Curr Drug Metab*, 2020, 21(14):1127–1135.
- [28] KORTHAGEN N M, BASTIAANS J, VAN MEURS J C, *et al*. Chloroquine and hydroxychloroquine increase retinal pigment epithelial layer permeability[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2015, 29(7):299–304.
- [29] OMRI S, OMRI B, SAVOLDELLI M, *et al*. The outer limiting membrane (OLM) revisited: Clinical implications[J/OL]. *Clin Ophthalmol*, 2010, 4:183–195. 2010 – 04 – 26 [2025 – 10 – 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20463783/>.
- [30] CHEN E, BROWN D M, BENZ M S, *et al*. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the "flying saucer" sign)[J/OL]. *Clin Ophthalmol*, 2010, 4:1151–1158. 2010 – 10 – 21 [2025 – 10 – 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060664/>.
- [31] CONIGLIARO P, CESAREO M, CHIMENTI M S, *et al*. Take a look at the eyes in systemic Lupus Erythematosus: A novel point of view[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(3):247–254.
- [32] WIACEK M P, BOBROWSKA – SNARSKA D, LUBIŃSKI 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.
- [33] MARMOR M F, KELLNER U, LAI T Y, *et al*. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision)[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6):1386–1394.
- [34] 王涛,刘继才,逢瑜. 羟氯喹的药理学作用机制及安全性风险分析[J]. *中国药物警戒*, 2020 17(7):385–388.
- [35] 王华光,赵瑞,刘丽宏. 硫酸羟氯喹致皮肤色素沉着1例并文献复习[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(9):77–79.
- [36] 陈鸿裕,刘晨美,曾抗,等. 羟氯喹在皮肤科应用的系统回顾[J]. *皮肤科学通报*, 2021, 38(4):350–356,6.
- [37] LI X, LE Y, LI Y, *et al*. Evaluation of weak genotoxicity of hydroxychloroquine in human TK6 cells[J/OL]. *Toxicol Lett*, 2024, 393:84–95. 2024 – 02 – 02 [2025 – 10 – 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38311193/>.
- [38] ELFERGANI A M, TOLEDO – GARCIA A. Management of rheumatoid arthritis in a patient with aplastic anemia and ulcerative colitis: A case report[J/OL]. *Am J Case Rep*, 2025, 26: e949020. 2025 – 08 – 26 [2025 – 10 – 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40855634/>.
- [39] FALCÃO M B, PAMPLONA DE GÓES CAVALCANTI L, FILGUEIRAS FILHO N M, *et al*. Case report: Hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with COVID – 19[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 102(6):1214–1216.
- [40] CHEN D, PHAM C, KAUR M, *et al*. Hydroxychloroquine – induced hepatotoxicity in systemic lupus erythematosus: A case report and literature review[J/OL]. *Cureus*, 2025; 17(4): e81664. 2025 – 04 – 03 [2025 – 10 – 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40855634/>.

- pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/40322400/.
- [41] 王明杰,徐风金,张艳,等. 托法替布联合羟氯喹治疗难治性类风湿关节炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(5):663-667.
- [42] PALUDETTO M N, KURKELA M, KAHMA H, *et al.* Hydroxychloroquine is metabolized by cytochrome P450 2d6, 3a4, and 2c8, and inhibits cytochrome P450 2d6, while its metabolites also inhibit cytochrome P450 3a *in vitro* [J]. *Drug Metab Dispos*, 2023, 51(3):293-305.
- [43] BISWAS M, ROY D N. Potential clinically significant drug - drug interactions of hydroxychloroquine used in the treatment of COVID - 19 [J/OL]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11):e14710. 2021 - 08 - 16 [2025 - 10 - 27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34370370/>.
- [44] MONTASTRUC J L, TOUTAIN P L. A new drug - drug interaction between hydroxychloroquine and metformin: A signal detection study [J]. *Drug Saf*, 2020, 43(7):657-660.
- [45] WEISS J, BAJRAKTARI - SYLEJMANI G, HAEFELI W E. Interaction of hydroxychloroquine with pharmacokinetically important drug transporters [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(10):919.
- [46] 毕重文,高宇阳,袁恒杰,等. 用 UPLC - MS/MS 法检测人干血斑中氯喹和羟氯喹的浓度 [J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(3):420-424.
- [47] SALAMEH N, DOUMIT C A, JALKH E, *et al.* Association between hydroxychloroquine intake and damage to the outer nuclear layer in eyes without manifest retinal toxicity [J]. *BMC Ophthalmol*, 2024, 24(1):414.
- [48] 施敏,魏佳明,袁惠,等. 黄芪活性成分治疗心力衰竭作用机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3):208-217.
- [49] 常蕊,钟溢源,肖晓燕,等. 基于数据挖掘探析中药治疗3种常见致盲性眼病的用药规律 [J]. 中草药, 2024, 55(23):8121-8129.
- (本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025-12-16)

· 科学文摘 ·

一项新型保守融合蛋白增强叙利亚仓鼠感染 SARS - CoV - 2 的保护研究

引自:WANG H L,*et al.* A novel fusion protein of COVID - 19 virus enhancing protection of Syrian hamsters infected with SARS - CoV - 2 [J]. *Acta Pharm Sin B*,2026,16(2):900-912.

北京协和医学院苏州方舟生物医药研发中心和苏州方舟生物科技有限公司王含璐博士、北京协和医学院医学生物学研究所和占龙教授与四川大学华西医院秦蒙团队合作,构建了一种新型融合蛋白(COVID19 - SF2 + SF5)疫苗。该疫苗融合了 SARS - CoV - 2 刺突蛋白 RBD 区(SF2)与新鉴定的冠状病毒高保守结构域(SF5),并通过在叙利亚仓鼠上进行的免疫实验进一步验证了该融合蛋白疫苗可显著降低感染后的病毒载量。本研究为开发覆盖多毒株的通用型冠状病毒疫苗提供了全新策略。