

【夠科普】老藥新用：磷酸氯喹的前世今生
央視網 | 2020年02月28日 11:56

近日，有著70餘年歷史的抗瘧老藥磷酸氯喹，成了最受關注的治療新冠肺炎潛在有效藥物之一。

為什麼選中磷酸氯喹？

2月5日，《細胞研究》發表我國學者的論文《倫地西韋和磷酸氯喹在體外有效抑制新型冠狀病毒》。論文中提到研究團隊對7種化合物進行了體外試驗，從其對細胞的毒性（安全性）、對病毒的抑制作用（有效性）等方面進行了檢測，研究結果顯示均有效果。其中包括磷酸氯喹、倫地西韋、法匹拉韋。

2月15日，科技部生物中心主任張新民在新聞發佈會上提到了磷酸氯喹。其表示，體外實驗顯示磷酸氯喹對新冠病毒有良好的抑制作用。「目前正在北京、廣東等十多家醫院開展臨床研究，累計入組患者超過100例。近期，湖南省也將啟動磷酸氯喹的多中心臨床試驗，臨床結果初步顯示，磷酸氯喹對新冠肺炎有一定的診療效果。」

2月17日，在國務院聯防聯控機制新聞發佈會上，科技部生物中心副主任孫燕榮表示，基於當前臨床治療的迫切需求，專家一致推薦應該快速將磷酸氯喹納入新一版的診療方案，擴大臨床範圍。孫燕榮直言：「基於前期臨床開展的研究結果，可以明確磷酸氯喹治療新冠肺炎具有療效。」

2月18日，廣東省人民政府新聞辦公室在廣州舉行新聞發佈會，通報新冠肺炎疫情防控情況，重點介紹疫情防控科技攻關新進展。針對磷酸氯喹是不是特效藥，鍾南山判斷，磷酸氯喹夠不上特效藥，但有治療效果，副作用不大，值得研究和探討。

鍾南山解釋說，人類面對突如其來的新病毒，往往是實踐先於科研，摸著石頭過河。以前用過的一些老藥，從機制等方面來說，可適用在這個病上。他提示，磷酸氯喹是老藥，短期用劑量沒有太大的副作用；同時在北京佑安醫院、廣東等開始使用。和其他藥物對比來看，發熱症狀、病毒消失時間大概早一天，副作用不算很大，有腹瀉、少數會耳鳴，但停藥後耳鳴會消失。

2月19日，國家衛生健康委員會發佈了《新型冠狀病毒肺炎診療方案（試行第六版）》。第六版診療方案刪除了「目前沒有確切有效的抗新型冠狀病毒治療方法」這一說法。在試用藥物中，增加了「磷酸氯喹（成人500mg，每日2次）和阿比多爾（成人200mg，每日3次）」兩個藥物。

磷酸氯喹是什麼？

磷酸氯喹是一種上市多年的抗瘧疾藥物。要追溯它的歷史，可以從奎寧說起。

1820年，法國著名藥學家Pelletier和Caventou成功從金雞納樹皮中提煉出歷史上最早的抗瘧疾藥——奎寧，使得奎寧成為治療發熱性疾病的首選藥物。

上世紀30年代，德國科學家合成發明了與天然奎寧化學結構相近的人工合成抗瘧疾藥氯喹。它相比奎寧更加安全有效，因此廣泛用於治療和預防瘧疾。

由於沒有對藥物使用劑量的安全範圍進行試驗和摸索，氯喹的使用劑量過大，是治療瘧疾所需的十數倍，隨即而來的是嚴重的藥物不良反應——部分病人出現眼底疾患，甚至失明。

1944年科學家在氯喹的基礎上研究出一種新型抗瘧疾藥——羥氯喹，治療作用與氯喹相近，但毒副作用顯著減少。它跟氯喹的區別在於用羥乙基替代了氯喹中的一個乙基，正是因為這一小小的不同，使羥氯喹在人體胃腸道吸收更快，體內分佈更廣。

後來，一部分惡性瘧疾原蟲對氯喹產生了抗藥性。上世紀60年代，抗氯喹惡性瘧疾在東南亞嚴重擴散。1964年，越南政府向中國請求幫助。於是，就有了「523任務」，有了後來屠呦呦發現抗瘧疾藥物青蒿素。

氯喹還可用於治療風濕性關節炎、肺吸蟲病結締組織病等，另可用於治療光敏性疾患。也有研究證實氯喹在艾滋病、腫瘤方面有一定治療效果。

氯喹是怎麼發揮抗病毒作用的？

研究表明，有如下幾種機制：

1.由於氯喹可以改變內吞體的pH值，對通過內吞體途徑侵入細胞的病毒感染具有顯著的抑制作用，如博爾納病毒、禽白血病毒、寨卡病毒等。

2.氯喹可以通過抑制病毒基因表達影響病毒複製。體內外試驗表明，氯喹能改變HIV病毒gp120包膜的糖基化模式，抑制CD4+T細胞內HIV病毒的複製。

3.氯喹作為一種良好的自噬抑制劑，可通過影響自噬反應干擾病毒的感染和複製。

動物試驗表明，應用氯喹能有效抑制禽流感H5N1鼠肺中的自噬作用，減輕肺泡上皮損傷。也有報導發現，氯喹能阻斷寨卡病毒誘導的自噬現象，從而抑制病毒複製；小鼠試驗中也顯示氯喹能切斷寨卡病毒自母胎途徑垂直感染。

2004年，在關於SARS病毒的研究中，有報導顯示國外科學家研究發現氯喹可抑制SARS病毒在體外複製。

在作用機理上，氯喹通過增加病毒/細胞融合所需的內體pH來阻斷病毒感染。除了其抗病毒活性外，氯喹還具有免疫調節活性，可在體內協同增強其抗病毒作用。口服後，氯喹廣泛分佈於整個身體，包括肺。

研究發現，新冠病毒通過S蛋白與人體細胞的ACE2受體結合，從而進入人體細胞膜。而氯喹可能改變新冠病毒進入人體細胞受體ACE2的結構，或者抑制病毒表面S蛋白與ACE2的結合，從而抑制病毒在人體內繁殖。

磷酸氯喹對新冠肺炎的治療效果如何？

2月17日，國務院聯防聯控機制召開新聞發佈會，介紹醫療救治工作進展情況。科技部生物中心副主任孫燕榮在會上表示，北京、廣東和湖南幾家十餘家醫院聯合開展了磷酸氯喹治療新冠肺炎的安全性、有效性和副作用評價。在臨床中，無論從重症化率、退熱現象還是肺部的影像好轉時間、病毒核酸的轉陰時間和轉陰率，以及縮短病程等一系列指標方面，磷酸氯喹的用藥組優於對照組。舉一個例子，北京一位54歲病人發病第4天住進醫院，服藥一週後核酸轉陰，所有指標全部向好，達到解除隔離和出院標準。安全性方面，100餘例的用藥患者中至今沒有發現和藥物相關的、明顯的嚴重不良反應。

2月24日，在華中科技大學同濟醫學院附屬協和醫院，廣東支援湖北醫療隊與鍾南山院士進行了遠程會診。在專門安排的答記者問環節，鍾南山表示，臨床治療中發現，新冠肺炎患者使用抗病毒藥物阿比多爾、克力多平均6天~7天後，核酸檢測轉陰；使用抗病毒藥物磷酸氯喹的平均轉陰時間為4.2天。總的認為，磷酸氯喹有一些用處，但還沒有做嚴格的對照實驗，不能下絕對的結論。

近期，《新英格蘭》雜誌1988年發表的一篇文章受到業內人士的關注，該文章稱一些人購買磷酸氯喹吞服自殺。對此，鍾南山表示，目前對磷酸氯喹有一些質疑，提出用量3克~5克會使患者突然死亡，為此這兩天找了很多藥理學家進行了大量文獻搜索，沒有發現這樣的情況。目前，新冠肺炎患者臨床用量也就1克，跟引起致死的劑量相差很多。考慮到積累的問題，今後準備對用量做一些適當的調整，對有心律紊亂或者有心臟傳導障礙的患者要特別警惕。（央視網綜合健康報、科技日報、澎湃新聞）