

喹啉类生物碱在治疗 COVID-19 中的应用与问题

徐嘉萌¹, 韩继丽¹, 王格格¹, 陈国宁¹, 王佩龙^{1,2}, 傅强¹

(1. 西安交通大学药学院, 陕西西安 710061; 2. 西安市第八医院, 陕西西安 710061)

摘要: 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引发的发热性呼吸道疾病目前已成为全球关注的焦点, 截至目前, 感染还在全球范围内继续蔓延。虽然研发针对新冠病毒的新型特效药迫在眉睫, 但是在已上市的药物中寻找有效安全的药物治疗新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19)是及时解决问题的主要策略之一。作为抗疟原虫感染的喹啉类生物碱药物氯喹、羟氯喹已初步证明有抗SARS-CoV-2的活性, 有望成为治疗COVID-19的药物。本文从药代动力学、药物相互作用、临床研究进展、治疗方案优化及光学对映体拆分方法等方面对氯喹和羟氯喹的研究与应用现状作一概述, 并总结可能存在的问题, 以期为喹啉类生物碱治疗COVID-19的进一步研究和临床应用提供参考。

关键词: COVID-19; 喹啉类生物碱; 氯喹; 羟氯喹; 临床安全性

中图分类号: **文献标志码:** A

DOI:

Application and problems of quinoline alkaloids in the treatment of COVID-19

XU Jiameng¹, HAN Jili¹, WANG Gege¹, CHEN Guoning¹, WANG Peilong^{1,2}, FU Qiang¹

(1. School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061;

2. Xi'an Eighth Hospital, Xi'an 710061, China)

收稿日期: 2020-04-09 **修回日期:** 2020-06-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81773689, No.81573391); 西安交通大学基本科研业务费 COVID-19 应急项目

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81773689 and 81573391) and the Basic Research Foundation of Xian Jiaotong University for COVID-19

通信作者: 傅强, 教授, 博士生导师. E-mail: fuqiang@mail.xjtu.edu.cn

ABSTRACT: The febrile respiratory disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has become the focus of global attention. Up to now, the infection has been continuing to spread all over the world and it is urgent to develop specific drugs for SARS-CoV-2. Finding effective and safe drugs which are already available in the market for treating coronavirus disease 2019 (COVID-19) is one of the main strategies to solve the problem in time. As quinoline alkaloids against malaria, chloroquine and hydroxychloroquine have been proved to have the anti-SARS-CoV-2 activity. Quinoline alkaloids are expected to be important drugs for the treatment of COVID-19. In this article, the research and application of chloroquine and hydroxychloroquine are reviewed from the aspects of pharmacokinetics, drug interaction, clinical research progress, treatment plan optimization and resolution of optical enantiomers. The possible problems are summarized in order to provide reference for further research and clinical application of quinoline alkaloids in the treatment of COVID-19.

KEY WORDS: COVID-19; quinoline alkaloids; chloroquine; hydroxychloroquine; clinical safety

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)是一种由 β 属冠状病毒严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引发的发热性呼吸道疾病^[1]。截至 2020 年 4 月 8 日, 全球累计 COVID-19 确诊患者逾 140 万例, 疫情形势严峻。各国科研工作者正在全力研发用于治疗 COVID-19 的药物, 但由于新药研发存在周期长、资金投入巨大、上市审批手续繁复等客观限制, 在已上市药物中筛选具有抗 SARS-CoV-2 活性的药物可大大节省研发时间并提高临床应用安全性, 成为疫情紧急态势下解决问题的主要策略之一。目前, 已有多种已上市抗病毒药物被用于抗 SARS-CoV-2 活性筛选, 如抗 HIV 药物利托那韦、抗流感药物法匹拉韦等, 皆已投入临床试验并取得了一定的研究进展。喹啉类生物碱氯喹、羟氯喹作为临床应用多年的经典抗疟药, 已在早期体外试验中被证明具有抗 SARS-CoV-2 活性, 且较之其他候选药物, 喹啉类生物碱具有更优的临床安全性, 有望成为治疗 COVID-19 的重要药物。本文围绕氯喹与羟氯喹的研究现状及应用中可能存在的问题作一概述, 以为喹啉类生物碱在治疗 COVID-19 的临床应用提供支持。

1 喹啉类生物碱药物的主要作用

1.1 药物的结构 喹啉类药物是一类结构中含有喹啉环的生物碱, 具有抗疟原虫、抗病毒、抗肿瘤等药理活性, 代表药物有奎宁、氯喹、羟氯喹等。其碱性源自结构中的氮原子, 可与酸形成稳定的盐, 临床常以硫酸盐、磷酸盐等形式口服给药。

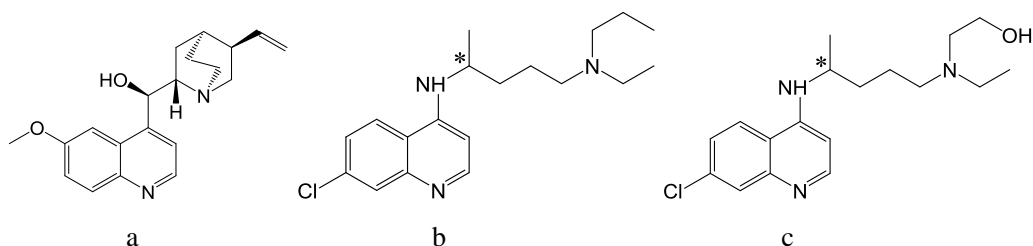


图 1 奎宁(a), 氯喹(b)和羟氯喹(c)的化学结构式

Fig.1 Chemical structural formula of quinine (a), chloroquine (b) and hydroxychloroquine (c)

喹啉类药物作为临床应用多年的经典抗疟药，在发展过程中历经多次结构优化。1820年，奎宁(quinine)作为具有抗疟作用的活性成分首次被法国科学家 PELLETIER 和 CAVENTOU 从金鸡纳树皮中提取出来，使其成为了第一个有效治疗恶性疟原虫引起的疟疾的药物^[3]。19世纪初期，奎宁的分子式与化学结构被阐明，其含有一个喹啉环，是一种天然的生物碱^[4]。1934年，德国科学家首次在奎宁的基础结构中引入碱性侧链，合成了抗疟效果更优的氯喹(chloroquine, CQ)。氯喹经过数年的临床前研究后于1944年开始广泛应用于临床，因安全、高效且价廉而逐渐取代奎宁成为抗疟首选药。1946年，科学家在氯喹的基础上用羟乙基替代氯喹中的一个乙基合成了新型抗疟药羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)。羟氯喹的药理活性与氯喹相似，但在体内吸收更快、分布更广，在胃肠道及眼部的毒性更小^[5]。

1.2 抗疟原虫作用 疟疾是一种由疟原虫引起的可危及生命传染病，喹啉类化合物在疟疾临床治疗中起到了至关重要的作用。氯喹与羟氯喹抗疟原虫的机制较为类似，主要作用于疟原虫红内期，通过干扰疟原虫色素形成并影响其裂殖体 DNA 复制、转录过程而使疟原虫死亡^[6]。世界卫生组织在2015年发布的第三版疟疾治疗指南中指出，氯喹对于间日疟原虫、卵形疟原虫和诺氏疟原虫引起的疟疾均有较好的疗效^[7]。

1.3 抗病毒作用 氯喹具有亲溶酶体和弱碱性，主要通过改变内吞体酸碱度值干扰细胞内 DNA 复制和基因表达发挥广谱抗病毒作用^[8-10]。研究表明羟氯喹对人类冠状病毒、登革热病毒、HIV 病毒等多种病毒具有抑制作用，作用机制有诱导细胞产生活性氧和激活 IFN- β 、AP-1 和 NF κ B 的先天性免疫信号通路^[11]、影响 T 细胞和单核细胞中糖蛋白 120 的翻译后修饰等^[12]。

2003年非典型肺炎暴发后，有研究发现氯喹可抑制感染后的 Vero E6 细胞中 SARS-CoV 病毒活性，作用机制可能与细胞受体血管紧张素转换酶 2(ACE2)末端糖基化的损伤导致 ACE2 与 SARS-CoV 刺突蛋白之间的结合亲和力降低有关^[13]。KEYAERTS 等^[14]的研究验证了这一点，并进一步确认氯喹体外抑制 SARS-CoV 的 IC₅₀ 与治疗急性疟疾时的血药浓度较为接近。

1.4 抗 SARS-CoV-2 作用 由于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 同属冠状病毒，且皆作用于 S 蛋白-血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)受体，研究人员开始探索 SARS-CoV-2 是否也可被氯喹抑制。近日有研究表明，氯喹在体外对 SARS-CoV-2 显示出良好的抑制作用^[15]，并可通过抑制肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的释放减少新型冠状病毒感染的中后期的免疫病理性损伤^[16]。日前，氯喹在小样本临床研究中已初步显示出了抗 SARS-CoV-2 的明显效果^[2]，并被纳入了由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)》^[17]。

羟氯喹具有与氯喹相似的抗 SARS-CoV-2 作用机制与活性，但其临床安全性较之氯喹更好，也许可以成为治疗 COVID-19 的更优选择。YAO 等^[18]使用 SARS-CoV-2 感染的 Vero 细胞测试氯喹和羟氯喹的抗病毒活性，实验结果表明羟基氯喹 (EC₅₀=0.72 μ mol/L) 比氯喹

(EC 50=5.47 μ mol/L) 能更有效地在体外抑制 SARS-CoV-2 病毒。近日的一项研究也认为羟氯喹是较氯喹更好的治疗 COVID-19 药物, 其主要原因有三: ①羟氯喹在感染前和感染后两个阶段都具有与氯喹类似的抗病毒作用; ②羟氯喹可通过降低 T 细胞 cd154 的表达来抑制细胞因子风暴, 从而减轻 COVID-19 的严重进展; ③羟氯喹较之氯喹副作用较少且价廉易得^[19]。

2 喹啉类生物碱的药代动力学特征

2.1 氯喹的药代动力学特征

2.1.1 吸收 氯喹口服后经肠道快速吸收, 通过胃肠道的吸收率为 70%~80%。服药后氯喹缓慢释放入血, 约 2h 达到最高血药浓度, 其中与血浆蛋白结合的氯喹约占 60%^[20]。

2.1.2 分布 氯喹在体内广泛分布于肝、脾、肺等内脏组织, 血药浓度维持较久, 血浆终末消除半衰期长且可变 (大约 40~60d)^[21]。

2.1.3 代谢 氯喹的代谢转化在肝脏微粒体系统进行, 主要经 CYP2D6、CYP3A4/5 和 CYP2C8 等细胞色素酶介导, 去乙基氯喹为主要代谢产物且仍有抗疟活性, 浓度可达氯喹浓度的 40%^[22]。

2.1.4 排泄 氯喹主要经由肾脏排泄, 约占总排泄形式的 55%, 另有约 8% 的药物随粪便排泄, 其他经唾液、汗液等排出^[23]。肾排泄中原型药物约占 70%, 去乙基氯喹约占 23%, 尿液 pH 可影响其排泄速度, 酸化加快而碱化降低^[24]。

2.2 羟氯喹的药代动力学特征

2.2.1 吸收 羟氯喹通常以口服片剂的形式服用, 口服后可在 2~4h 内被完全吸收, 通过胃肠道的吸收率为 70%~80%^[25]。

2.2.2 分布 羟氯喹的血药浓度在达到峰值后因迅速分配到器官而相对快速下降^[26]。其优先与白蛋白、血小板和白细胞结合, 其中白蛋白结合比例约占 50%; 对肝脏、脾脏、皮肤和视网膜色素上皮具有高度亲和力^[27]。以每天给药 400mg 为例, 羟氯喹血浆浓度大约需 4~6 个月达到稳态。

2.2.3 代谢 羟氯喹的代谢主要在肝脏中进行, 通过 CYP3A4、CYP2C3 等细胞色素酶驱动的脱烷基作用形成主要代谢产物脱乙基羟氯喹^[28-29]。羟氯喹具有较长的消除半衰期 (约 40~50d) 和较低的血液清除率 (96mL/min), 这是由于其广泛的组织分布导致系统清除减少造成的^[30-31]。

2.2.4 排泄 羟氯喹的排泄主要发生在肾脏, 约占 40%~50%, 其余通过尿液、粪便和皮肤排泄^[32]。

3 喹啉类生物碱药物的相互作用

3.1 氯喹的药物相互作用 氯喹的代谢主要由细胞色素酶 CYP2D6、CYP3A4、CYP2C8 等亚型介导, 故氯喹与上述酶亚型介导药物联用时可能导致血药浓度发生变化以致药物毒性增加^[33-34]。可与氯喹发生相互作用的药物及其可能作用机制见表 1。

表 1 氯喹的药物相互作用

Tab.1 Drug interaction of chloroquine

药物类别	药物	相互作用原理	参考文献
细胞色素酶介导药物	美托洛尔、	通过诱导或抑制细胞色素酶影响氯喹的代谢过程，使血药浓度发生改变	[35]
	环丙沙星		
质子泵抑制剂	泮托拉唑、	拮抗氯喹使其免疫调节作用减弱	[36]
	奥美拉唑		
抗生素	克拉霉素、	使 QT 间期延长，可能导致室性心律失常	[37]
	莫西沙星		
抗生素	氨苄西林	使氨苄西林生物利用度降低，可能机制为胃排空减慢和氯喹诱导的肠蠕动增强	[38]
	多西霉素	可能导致体重异常增加	[39]
抗心律失常药	奎尼丁、 胺碘酮	联用导致毒性增加，可能产生心律失常风险	[40]
免疫抑制剂	环孢素	增加环孢素血药浓度，可能导致肾功能下降	[41]
心血管类药物	地高辛、洋地黄毒苷	影响地高辛代谢过程使其血药浓度升高	[42]
H2 受体拮抗剂	雷尼替丁	影响氯喹的胃吸收和与细胞色素酶介导的代谢	[43]
抗肿瘤药	甲氨蝶呤	影响甲氨蝶呤的胃吸收，使血药浓度降低	[44]
	贝伐单抗	通过抑制自噬增强贝伐单抗的抗肿瘤疗效	[45]

3.2 羟氯喹的药物相互作用 羟氯喹的代谢机制与氯喹相似，在肝脏中经 CYP2D6、CYP3A4/5 和 CYP2C8 等细胞色素酶介导^[46]。可与羟氯喹发生相互作用的药物及其相互作用机制见表 2。

表 2 羟氯喹的药物相互作用

Tab.2 Drug interaction of hydroxychloroquine

药物类别	药物	相互作用原理	参考文献
	美托洛尔	通过抑制 CYP2D6 抑制美托洛尔的代谢，增加美托洛尔的生物利用度	[47]
细胞色素酶介导药物	环丙沙星	通过诱导 CYP2C8 促进羟氯喹的代谢，导致血清羟氯喹水平降低	[48]
	利福平	通过抑制 CYP 3A4/5 抑制羟氯喹的代谢，可能导致血清羟氯喹水平升高	[49]
质子泵抑制剂	奥美拉唑、泮托拉唑	降低口服羟氯喹的吸收，可能机制为胃酸降低影响药物的电离作用	[36]
抗生素	四环素	可导致胃肠道及光敏性等不良反应	[50]
免疫抑制剂	雷帕霉素	可能导致骨髓毒性、疲劳、腹泻等不良反应	[51]
心血管类药物	地高辛、洋地黄毒苷等	影响地高辛代谢过程使其血药浓度升高，可能导致心脏毒性	[42]

3.3 喹啉类生物碱与新冠肺炎推荐药物的可能相互作用 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中建议洛匹那韦/利托那韦可用于 COVID-19 的治疗，但利托那韦为细胞色素酶 CYP3A4 抑制剂，若与氯喹或羟氯喹联用可能引起血药浓度升高而导致不良反应^[17]。此外，诊疗方案推荐药物阿比多尔主要经 CYP3A4 代谢^[52]，与氯喹及羟氯喹联用可能引起代谢途径的竞争从而导致血药浓度升高。

近日一项研究表明，联用阿奇霉素可增强羟氯喹治疗 COVID-19 的效果^[2]，而大环内脂类抗生素（如克拉霉素）具有使 QT 间期延长的副作用，与氯喹或羟氯喹联用可能导致室性心律失常^[37]。阿奇霉素作为大环内酯类抗生素与喹啉类生物碱联用时应进行严格的临床安全性试验，谨防药物相互作用导致的不良反应。

4 喹啉类生物碱药物的临床安全性

4.1 氯喹的临床安全性 氯喹可致眼部、胃肠道、神经系统等不良反应，长期使用可能引起神经肌病和视网膜不可逆病变。氯喹可在血浆半衰期较长的深层隔室中累积，在肾脏或肝脏功能不全及高剂量下毒性增强^[53]。氯喹与视网膜色素上皮中的黑色素有较强的结合，可导致黄斑中央凹外侧的黄斑锥受损，长期使用可能引起不可逆的感光细胞丢失和视网膜色素上皮萎缩^[54]。分布在眼部的氯喹半衰期较长，即使在停药后 2 个月浓度也仅略有下降，应

定期进行视网膜检查及密切注意药物剂量^[55]。氯喹也较易与皮肤中的黑色素结合，出现色素沉着过度和光动力反应。此外氯喹对妊娠期妇女有潜在的胎儿损失风险，如听力损伤、视网膜出血、流产等^[56]，也有少量氯喹可经乳汁排出，且氯喹对婴儿的安全性缺少临床证据，因此妊娠期、哺乳期妇女应尽量避免服用氯喹。

4.2 羟氯喹的临床安全性 羟氯喹的不良反应主要有头晕恶心、呕吐腹泻等，较之氯喹胃肠道及眼部不良反应发生率较低，程度较轻且通常可逆，可能原因是羟基限制了羟氯喹穿过血视网膜屏障的能力^[57]。羟氯喹引起的视网膜毒性主要表现为中央凹区光感受器内段/外段连接和中央凹保留丢失，光谱域光学相干断层扫描显示视网膜外层早期变薄^[58]。羟氯喹导致的视网膜病变尚无药物能有效消除该不良反应发生风险，如果能充分认识到羟氯喹的毒性并在视网膜色素上皮受损之前采取措施，产生的不良反应将大大降低^[59]。因此一旦在羟氯喹的应用过程中识别出可能的视网膜病变迹象，应及时与患者沟通并决定是否停止用药，以控制眼毒性发生的风险^[60]。

5 喹啉类生物碱与 COVID-19 候选药物的临床试验进展

截至 2020 年 5 月 30 日，已有 25 项氯喹或羟氯喹治疗 COVID-19 临床研究项目于“中国临床试验注册中心”平台注册^[61]。在早期的 COVID-19 临床研究中，喹啉类生物碱的临床有效性存在争议，如 2 项分别在法国和中国上海开展的临床试验显示出了羟氯喹治疗 COVID-19 的不同结果^[2,62]，这一差异产生的原因可能是样本数量过小导致偏见（法国 36 人，上海 30 人），同时也揭示了非随机、非双盲临床试验的局限之处。而在一项近日发表的多中心前瞻性观察研究中，共 197 例患者完成了氯喹治疗，其中 176 例患者被列为历史对照，试验结果显示氯喹组患者病毒抑制的速度明显快于非氯喹组，且未观察到严重的不良反应事件，表明氯喹可以作为治疗 COVID-19 的有效药物^[63]。

然而，其他几种备受关注的 COVID-19 候选药物临床进展不尽人意。近日有多项临床研究表明，洛匹那韦/利托那韦用于 COVID-19 治疗在改善临床症状、降低病毒载量等方面并无获益^[64-65]，且存在较高的不良反应发生率^[66]。已上市抗流感药物法匹拉韦虽已显示出较洛匹那韦/利托那韦治疗更短的 SARS-CoV-2 病毒清除的时间^[67]，然而高尿酸血症和 QT 间期延长等严重不良反应使其临床应用存在安全隐患^[68]。瑞德西韦作为早期在体外实验中已初步显示出抗 SARS-CoV-2 活性的未上市药物^[69]，在近日一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心试验（ $n=237$ ）中显示与临床获益无关^[70]，且有研究表明瑞德西韦的不良反应发生较为普遍，其导致的严重不良反应事件高转氨血症和急性肾损伤的发生率分别高达 42.8% 和 22.8%^[71]。

喹啉类药物在临床研究中展示出了更优的安全性，其产生的不良反应较上述三种药物较少。磷酸氯喹治疗的不良反应发生率显著低于洛匹那韦/利托那韦联合治疗^[66,72]，且短期小剂量服用未见眼部和听力损害^[65]。总体而言，喹啉类药物用于治疗 COVID-19 的耐受性良好，通过严格遵循药物的标准给药剂量并加强患者监测，可以避免严重不良反应的发生^[73]。

相比较其他 3 种目前投入临床研究的 COVID-19 候选药物, 喹啉类药物具有更优的临床安全性和价廉易得的优势, 更有望成为治疗 COVID-19 的理想药物。

6 喹啉类生物碱应用中的问题

6.1 临床治疗方案尚待优化 氯喹与羟氯喹虽在体外试验与初步的临床试验中显示出了治疗 COVID-19 的良好效果, 但其临床用药的具体治疗方案尚待进一步完善。在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中明确指出, 磷酸氯喹的推荐治疗方案为每次 500mg、每日 2 次^[17]。而有既往临床试验表明, 磷酸氯喹每天 500mg 持续 1 周, 此后每周 500mg 共计 12 周的给药方案, 可引起头晕恶心、视物模糊等不良反应, 且发生 1 例可能与氯喹相关的肝炎严重不良反应事件^[74]。有研究显示, 高剂量、长期用药是羟氯喹毒性的主要风险因素^[75], 每天超过 5.0mg/kg 体重的剂量将使发生视网膜病变的几率增加 5.7 倍^[76]; 而每天以 800~1000mg 接受羟氯喹的患者则在 1 至 2 年内有高达 25%~40% 视网膜发生病变和产生损伤迹象^[77-78]。

上述报道提示, 尽管喹啉类生物碱氯喹、羟氯喹皆为临床应用多年的经典老药且目前临床研究已取得一定进展, 但面对研究尚不充分、临床试验证据不足的新型疾病, 仍应保持谨慎的态度。在得到确切可信的临床数据前, 应进行严格的随机、双盲大样本临床试验以确定最佳治疗方案, 使喹啉类生物碱的安全有效性在 COVID-19 的治疗中得以保障。

6.2 光学对映体问题 氯喹与羟氯喹均为手性药物, 存在光学对映体。目前喹啉类生物碱在临床中的常用制剂形式主要为硫酸氯喹片与硫酸羟氯喹片, 但药物采用外消旋混合物的形式, 并未进行手性拆分。手性药物对映异构体的体内过程可能具有立体选择性和不同的作用机制, 典型药物如沙利度胺^[79]。有研究表明氯喹和羟氯喹的对映体消除速率皆存在差异, 可能存在立体选择性药代动力学效应^[80-81]。虽然截至目前尚未见氯喹与羟氯喹光学异构体不同药理作用或不良反应的报道, 但出于药物安全性考虑, 其光学异构体的药物活性、药代动力学和毒性等性质是否存在差异是一个值得研究的问题。

氯喹和羟氯喹的异构体拆分方法主要有毛细管电泳法(CE)、高效液相色谱法(HPLC)等, 其中毛细管电泳法因其操作简便、试剂用量少、分离效果好等优点成为目前氯喹和羟氯喹对映体拆分的首选方法。

6.2.1 毛细管电泳法 MULLER 等采用毛细管电泳法结合激光诱导荧光检测方法(CE-LIF)测定血浆中的氯喹, 以羟丙基- γ -环糊精(HP- γ -CD)为手性选择剂, 可以 10min 内实现基线分离^[82]。DICKOW 等采用羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD) 和硫酸盐- β -环糊精(S- β -CD)为混合手性选择剂的毛细管电泳方法, 可在 125~2000ng/mL 范围内对羟氯喹进行手性测定^[83]。ANDERSON 等^[84]采用 S- β -CD、HP- γ -CD 为手性选择剂、三羟甲基氨基甲烷缓冲液为电解质进行人尿中羟氯喹及其代谢物的手性测定, 该方法选择性强、灵敏度高, 允许羟氯喹立体异构体在 10~1000ng/mL 范围内进行手性测定。DING 等^[85]以聚甲基丙烯酸缩水甘油酯-二

甲基丙烯酸乙烯酯 [GMA-co-EDMA] 为载体, 沸石咪唑酸酯-8 (ZIF-8) 为骨架, 胃蛋白酶作为手性选择剂, 制备得到胃蛋白酶-ZIF-8-聚(GMA-co-EDMA)柱对羟基氯喹 (羟氯喹) 成功将羟氯喹对映体分离。MA 等^[86]以聚甲基丙烯酸缩水甘油酯-co-二甲基丙烯酸乙烯酯 [Poly(GMA-co-EDMA)]为载体与纳米金(AuNP)结合, 以胃蛋白酶作为手性选择剂制得胃蛋白酶-AuNP-聚(GMA-co-EDMA)柱, 实验结果显示氯喹及羟氯喹分辨率较以往报道均有明显提高。

表 3 毛细管电泳法分离氯喹和羟氯喹

Tab.3 Separation of chloroquine and hydroxychloroquine by CE

样本及来源	固定相	手性选择剂	电解质	检测方法	参考文献
磷酸氯喹 (Sigma)	/	HP- γ -CD	四硼酸二钠缓冲液	激光诱导荧光检测法	[82]
羟氯喹 (Sanofi/Winthropi Pharmaceuticals)	/	S- β -CD、HP- γ -CD	磷酸钾缓冲液	光电二极管阵列检测器	[83]
羟氯喹 (Sanofi/Winthropi Pharmaceuticals)	/	S- β -CD、HP- γ -CD	三羟甲基氨基甲烷缓冲液	光电二极管阵列检测器	[84]
氯喹 (Macklin)	胃蛋白酶-ZIF-8-聚(GMA-co-EDMA)	/	乙酸铵缓冲液	光电二极管阵列检测器	[85]
氯喹/羟氯喹 (Macklin)	胃蛋白酶-AuNP-聚(GMA-co-EDMA)	/	乙酸铵缓冲液	光电二极管阵列检测器	[86]

6.2.2 高效液相色谱法 CARDOSO 等使用 HPLC-UV 法对氯喹对映体进行分离, 采用 Chirobiotic V 色谱柱和 Chiralpak-ID 多糖手性色谱柱获得了较好的分离效果^[87]。STALCUP 等采用肝素作为 HPLC 的固定相手性配体对氯喹进行分离, 实验结果表明(-)型氯喹与肝素的结合力较强, 后被从色谱柱上洗脱从而达到分离的目的^[88]。MORAES 等采用两种多糖手性色谱柱对羟氯喹进行分离, 一种基于纤维素的 3, 5-二甲基苯氨基甲酸酯衍生物(Chiralcel OD-H), 另一种基于直链淀粉衍生物(Chiralpak AD-RH), 皆可在 50~1000 mL⁻¹ 范围内对羟氯喹实现手性测定, 且操作简便、选择性强^[89]。

表 4 高效液相色谱法分离氯喹和羟氯喹

Tab.4 Separation of chloroquine and hydroxychloroquine by HPLC

样本及来源	色谱柱	流动相	检测方法	参考文献
磷酸氯喹 (Sigma Aldrich)	Chirobiotic V 手性色谱柱	甲醇-乙酸-三乙胺 (100 : 0.12 : 0.12)	紫外检测器	[87]
磷酸氯喹 (Sigma Aldrich)	Chiralpak-ID 手性色谱柱	己烷-甲基叔丁基醚-乙醇-三乙胺 (50 : 50 : 2 : 0.1)	紫外检测器	[87]
氯喹 (Sigma)	Progel-TSK 肝素亲和柱	水- (2-丙醇) (99 : 1)	紫外检测器	[88]
羟氯喹 (Sanofi/Winthropi Pharmaceuticals)	Chiralcel OD-H、 Chiralpak AD-RH 多糖手性色谱柱	己烷-甲醇-乙醇-二乙胺 (96 : 2 : 2 : 0.2)	紫外检测器	[89]

7 结 论

近来, 随着喹啉类生物碱临床研究的不断深入, 已有研究结果表明氯喹、羟氯喹具有良好的治疗 COVID-19 前景。作为临床应用数十年的经典抗疟药, 氯喹与羟氯喹药代动力学、药物相互作用及不良反应等性质经过长期的研究与验证, 相比其他可能具有抗 SARS-CoV-2 活性的未批准药物, 喹啉类药物具有临床安全性好、价廉易得等优势。然而, 作为治疗 COVID-19 的候选药物, 喹啉类生物碱的研究尚处初期阶段, 在实际的临床应用中可能存在一些问题: ①抗 SARS-CoV-2 作用机制尚未研究透彻; ②现行治疗剂量与毒性剂量之间界限狭窄, 可能导致不良反应的发生; ③手性对映体在治疗中可能的药理作用、药代动力学等性质差异尚不明确。尽管喹啉类药物已在体外试验中被证实具有良好的抗 SARS-CoV-2 活性, 并在初步的临床研究中显示出了优于其他候选药物的有效性和安全性, 但目前其临床试验证据尚不充分, 仍应保持谨慎的态度进行严格的随机、双盲大样本临床试验。未来在获得喹啉类药物治疗 COVID-19 的高质量临床数据基础上, 应对轻度、中度和重度患者采用有针对性的治疗方案, 并充分考虑需服用心血管、降血糖等药物的患者同时服用喹啉类药物的临床用药安全性。此外, 因羟氯喹相比氯喹不良反应发生率更低, 应开展二者之间的临床比较试验, 以期喹啉类生物碱治疗 COVID-19 的临床应用提供参考。

参考文献:

- [1] LU R, ZHAO X, LI J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, 395(10224):565-574.
- [2] GAUTRET P, LAGIER JC, 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 Mar 20. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- [3] VANDEKERCKHOVE S, D'HOOOGHE M. Quinoline-based antimalarial hybrid compounds[J]. Bioorg Med Chem, 2015, 23(16):5098-5119.
- [4] ACHAN J, TALISUNA AO, ERHART A, et al. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: Role in the treatment of malaria[J]. Malar J, 2011, 22(1):95-114.
- [5] MCCHESENEY EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate[J]. Am J Med, 1983, 75(1A):11-18.
- [6] MUSHTAQUE M, SHAHJAHAN. Reemergence of chloroquine (CQ) analogs as multi-targeting antimalarial agents: A review[J]. Eur J Med Chem, 2015, 90:280-295.
- [7] World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria (The third edition)[EB/OL].(2015-04-01)[2020-05-30]
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf;jsessionid=C96216A9DC4961A4F491826F20EE3F91?sequence=1
- [8] SAVARINO A, BOELAERT JR, 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.
- [9] ROMANELLI F, SMITH KM, HOVEN AD. Chloroquine and hydroxychloroquine as inhibitors of human immunodeficiency virus (HIV-1) activity[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(21):2643-2648.
- [10] OOI EE, CHEW JS, LOH JP, et al. *In vitro* inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine[J]. Virol J, 2006, 3:39.
- [11] WANG LF, LIN YS, HUANG NC, et al. Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery[J]. J Interferon Cytokine Res, 2015, 35(3):143-156.
- [12] CHIANG G, SASSAROLI M, LOUIE M, et al. Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: Mechanism of action and comparison with zidovudine[J]. Clin Ther, 1996, 18(6):1080-1092.
- [13] VINCENT MJ, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J]. Virol J, 2005, 2:69.
- [14] 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.

[15] 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.

[16] JIANG CH, CHOI JH, BYUN MS, et al. Chloroquine inhibits production of TNF- α , IL-1 β and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(6):703-710.

[17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 《新型冠状病毒肺炎防控方案（试行第七版）》[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-05-30].

<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.

National Health Committee of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment plan for pneumonitis caused by new coronavirus (trial version 7)[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-05-30].

<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.

[18] YAO XT, 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 Mar 9. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.

[19] ZHOU D, DAI SM, TONG Q. COVID-19: A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(7):1667-1670.

[20] DUCHARME J, FARINOTTI R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 31(4):257-274.

[21] RAINSFORD KD, PARKE AL, CLIFFORD-RASHOTTE M, et al. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases[J]. *Inflammopharmacology*, 2015, 23(5):231-269.

[22] SORTICA VA, LINDENAU JD, CUNHA MG, et al. The effect of SNPs in CYP450 in chloroquine/primaquine *Plasmodium vivax* malaria treatment[J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(17):1903-1911.

[23] ELEWA H, WILBY KJ. A review of pharmacogenetics of antimalarials and associated clinical implications[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 42(5):745-756.

[24] 杨世杰. 药理学 (第2版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.

YANG SJ. *Pharmacology (The second edition)*[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2010.

- [25] BROWNING DJ. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy (Browning DJ ed)[M]. New York: SpringerVerlag, 2014:35-63.
- [26] COLLINS KP, JACKSON KM, GUSTAFSON DL. Hydroxychloroquine: A physiologically-based pharmacokinetic model in the context of cancer-related autophagy modulation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 365(3):447-459.
- [27] FOX RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1993, 23 (2 Suppl 1):82-91.
- [28] QU Y, NOE G, BREAUD AR, et al. Development and validation of a clinical HPLC method for the quantification of hydroxychloroquine and its metabolites in whole blood[J]. *Future Sci OA*, 2015, 1(3):15-24.
- [29] LEE JY, VINAYAGAMOORTHY N, HAN K, et al. Association of polymorphisms of cytochrome P450 2D6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(1):184-190.
- [30] FURST DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases[J]. *Lupus*, 1996, 5(Suppl 1):11-15.
- [31] TETT SE, CUTLER DJ, DAY RO, et al. A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxy-chloroquine following intravenous administration to healthy volunteers[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1988, 26(3):303-313.
- [32] MUNSTER T, GIBBS JP, SHEN D, et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(6):1460-1469.
- [33] PROJEAN D, BAUNE B, FARINOTTI R, et al. *In vitro* metabolism of chloroquine: Identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(6):748-754.
- [34] TANAKA E, TANIGUCHI A, URANO W, et al. Pharmacogenetics of disease-modifying anti-rheumatic drugs[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2004, 18(2):233-247.
- [35] GIL JP, GIL BE. CYP2C8 and antimalarial drug efficacy[J]. *Pharmacogenomics*, 2007, 8(2):187-198.
- [36] NAMAZI MR. The potential negative impact of proton pump inhibitors on the immunopharmacologic effects of chloroquine and hydroxychloroquine[J]. *Lupus*, 2009, 18(2):104-105.
- [37] 罗敏, 胡巧织, 肖桂荣, 等. 基于 FAERS 的新型冠状病毒肺炎治疗用药安全信号挖掘研究: 磷酸氯喹[J]. *医药导报*, 2020, 39(4):505-512.
- LUO M, HU QZ, XIAO GR, et al. Data mining and safety analysis of drugs for novel coronavirus pneumonia treatment based on FAERS: Chloroquine phosphate[J]. *Herald of Medicine*, 2020,

39(4):505-512.

[38] ALI HM. Reduced ampicillin bioavailability following oral coadministration with chloroquine[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1985, 15(6):781-784.

[39] ANGELAKIS E, MILLION M, KANKOE S, et al. Abnormal weight gain and gut microbiota modifications are side effects of long-term doxycycline and hydroxychloroquine treatment[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(6):3342-3347.

[40] VAN ROON EN, VAN DEN BEMT PM, JANSEN TL, et al. An evidence-based assessment of the clinical significance between disease-modifying antirheumatic drugs and non-antirheumatic drugs according to rheumatologists and pharmacists[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(8):1737-1746.

[41] FINIELZ P, GENDOO Z, CHUET C, et al. Interaction between cyclosporin and chloroquine[J]. *Nephron*, 1993, 65(2):333.

[42] LEDEN I. Digoxin-hydroxychloroquine interaction?[J]. *Acta Med Scand*, 1982, 211(5):411-412.

[43] ETTE EI, BRORM-AWALA EA, ESSIEN EE. Effect of ranitidine on chloroquine disposition[J]. *Drug Intell Clin Pharm*, 1987, 21(9):732-734.

[44] BANNWARTH B, PÉHOURCQ F, SCHAEVERBEKE T, et al. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 30(3):194-210.

[45] LIU LQ, WANG SB, SHAO YF, et al. Hydroxychloroquine potentiates the anti-cancer effect of bevacizumab on glioblastoma via the inhibition of autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118:109339.

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

[47] SOMER M, KALLIO J, PESONEN U, et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 49(6):549-554.

[48] BROUWERS JR. Drug interactions with quinolone antibacterials[J]. *Drug Saf*, 1992, 7(4):268-281.

[49] DAS P, RAI A, CHOPRA A, et al. Psychosis likely induced by hydroxychloroquine in a patient with chronic Q fever: A case report and clinically relevant review of pharmacology[J]. *Psychosomatics*, 2014, 55(4):409-413.

[50] VAN ROEDEN SE, BLEEKER-ROVERS CP, DE REGT MJ, et al. Treatment of chronic Q fever: Clinical efficacy and toxicity of antibiotic regimens[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 66(5):719-726.

[51] CHI KH, KO HL, YANG KL, et al. Addition of rapamycin and hydroxychloroquine to metronomic chemotherapy as a second line treatment results in high salvage rates for refractory

metastatic solid tumors: A pilot safety and effectiveness analysis in a small patient cohort[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18):16735-16745.

[52] DENG P, ZHONG DF, YU KT, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of the antiviral drug arbidol in humans[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4):1743-1755.

[53] KRISHNA S, WHITE NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 30(4):263-299.

[54] MARMOR MF, KELLNER U, LAI T, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision)[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6):1386-1394.

[55] RAINSFORD KD, PARKE AL, CLIFFORD-RASHOTTE M, et al. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases[J]. *Inflammopharmacology*, 2015, 23(5):231-269.

[56] SHARMA A, RAWAT AK. Toxicological consequences of chloroquine and ethanol on the developing fetus[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1989, 34(1):77-82.

[57] 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]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 69(1):20-28.

[58] RODRIGUEZ-PADILLA JA, HEDGES TR, MONSON B, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy[J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125:775-780.

[59] DING HJ, DENNISTON AK, RAO VK, et al. Hydroxychloroquine-related retinal toxicity[J]. *Rheumatology*, 2015, 55(6): 957-967.

[60] MARMOR MF, HU J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(9): 1105-1112.

[61] 中国临床试验注册中心. [2020-05-30]. <http://www.chictr.org.cn>.

Chinese Clinical Trial Registry. [2020-05-30]. <http://www.chictr.org.cn>.

[62] 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.

CHEN J, LIU DP, LIU L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19)[J]. *J Zhejiang Univ(Med Sci)*, 2020, 49(2):215-219.

[63] HUANG MX, LI M, XIAO F, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19[J/OL]. *Natl Sci Rev*, 2020 May 28. DOI: 10.1093/nsr/nwaa113.

[64] 温春燕, 谢志伟, 李粤平, 等. 洛匹那韦/利托那韦及阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎

的疗效和安全性观察 [J/OL]. 中华内科杂志, (2020-05-09)[2020-05-30]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1193931.htm>.

WEN CY, XIE ZW, LI YP, et al. Real-world efficacy and safety of lopinavir/ritonavir and arbidol in treating with COVID-19: An observational cohort study[J/OL]. Chin J Intern Med, (2020-05-09)[2020-05-30]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1193931.htm>.

[65] CAO B, WANG Y, WEN D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19[J]. N Engl J Med, 2020, 382(19):1787-1799.

[66] 张婧, 周波, 汪明, 等. 广州市 241 例新型冠状病毒肺炎患者的抗病毒治疗用药分析[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2020, 41(4):358-365.

ZHANG J, ZHOU B, WANG M, et al. Analysis of antiviral therapy in 241 cases with corona virus disease 2019 in Guangzhou[J]. J Jinan Univ (Natl Sci Med Edit), 2020, 41(4):358-365.

[67] CAI Q, YANG M, LIU D, et al. Experimental treatment with favipiravir for covid-19: An open-label control study[J/OL]. Engineering (Beijing), 2020 Mar 18. DOI:10.1016/j.eng.2020.03.007.

[68] PILKINGTON V, PEPPERRELL T, HILL A. A review of the safety of favipiravir--a potential treatment in the COVID-19 pandemic?[J]. J Virus Erad, 2020, 6(2):45-51.

[69] 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.

[70] WANG Y, ZHANG D, DU G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. Lancet, 2020, 395(10236):1569-1578.

[71] ANTINORI S, COSSU MV, RIDOLFO AL, et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status[J/OL]. Pharmacol Res, 2020 May 11. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104899.

[72] SINGH AK, SINGH A, SINGH R, et al. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies[J]. Diabetes Metab Syndr, 2020, 14(4):641-648.

[73] GAO J, HU S. Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. Biosci Trends, 2020, 14(2):156-158.

[74] PATON NI, 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.

[75] GEAMĂNU-PANĂ A, POPA-CHERACHEANU A, MARINESCU B, et al. Retinal toxicity associated with chronic exposure to hydroxychloroquine and its ocular screening[J]. J Med Life, 2014, 7(3):322-326.

- [76] MELLES RB, MARMOR MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(12): 1453-1460.
- [77] LEUNG LS, NEAL JW, WAKELEE HA, et al. Rapid onset of retinal toxicity from high-dose hydroxychloroquine given for cancer therapy[J]. *Am J Ophthalmol*. 2015, 160(4):799-805.
- [78] NAVAJAS EV, KREMA H, HAMMOUDI DS, et al. Retinal toxicity of high-dose hydroxychloroquine in patients with chronic graft-versus-host disease[J]. *Can J Ophthalmol*, 2015, 50(6):442-450.
- [79] GUMBHIR-SHAH K, KELLERMAN DJ, DEGRAW S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cumulative single doses of inhaled salbutamol enantiomers in asthmatic subjects[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 1999, 12(6):353-362.
- [80] OFORI-ADJEI D, ERICSSON Ö, LINDSTRÖM B, et al. Enantioselective analysis of chloroquine and desethylchloroquine after oral administration of racemic chloroquine[J]. *Ther Drug Monit*, 1986, 8(4):457-461.
- [81] BROCKS DR, MEHVAR R. Stereoselectivity in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the chiral antimalarial drugs[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 42(15):1359-1382.
- [82] MULLER D, BLASCHKE G. Enantioselective assay of chloroquine and its main metabolite deethyl chloroquine in human plasma by capillary electrophoresis[J]. *J Chromatogr Sci*, 2000, 38(10):435-440.
- [83] DICKOW CC, POLISEL JVA, SUELI BP. Capillary electrophoretic chiral separation of hydroxychloroquine and its metabolites in the microsomal fraction of liver homogenates[J]. *Electrophoresis*, 2006, 27(5-6):1248-1254.
- [84] ANDERSON RMO, CARMEN DC, PIERINA SB. Stereoselective determination of hydroxychloroquine and its metabolites in human urine by liquid-phase microextraction and CE[J]. *Electrophoresis*, 2007, 28(7):1081-1091.
- [85] DING W, YU T, DU YX, et al. A metal organic framework-functionalized monolithic column for enantioseparation of six basic chiral drugs by capillary electrochromatography[J]. *Mikrochim Acta*, 2019, 187(1): 51.
- [86] MA MX, DU YX, YANG JX, et al. Gold nanoparticles-functionalized monolithic column for enantioseparation of eight basic chiral drugs by capillary electrochromatography[J]. *Mikrochim Acta*, 2020, 187(3):178.
- [87] CARDOSO PA, PEREIRA DB, EL-BEHAIRY MF, et al. Chirobiotic V versus chirapak ID for the enantioselective chromatographic separation of chloroquine: stability and validation study[J]. *J Chromatogr Sci*, 2019, 57(5):443-450.

[88] STALCUP AM, GAHM KH, BALDUEZA M. Chiral separation of chloroquine using heparin as a chiral selector in High-performance liquid chromatography[J]. Anal Chem, 1996, 68(13):2248-2250.

[89] MORAES OAR, SUELI B. Stereoselective determination of hydroxychloro-quine and its major metabolites in human urine by solid-phase microextraction and HPLC[J]. Sep Science, 2007, 30(15):2351-2359.

(编辑 张 敏)