



(OSID码)

## • COVID-19 专题研究 •

【编者按】 2020年3月7日,国家卫生健康委发布的《新型冠状病毒肺炎防控方案(第六版)》指出,“加强科学研究,发挥信息技术在传染病防控中的作用,广泛开展新冠肺炎传播特点、临床特征、策略评估等相关调查,为优化防控策略提供科学证据”。本期“COVID-19 专题研究”栏目中刘剑锋等从“心”的角度总结了老药氯喹和羟氯喹在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗中的临床研究进展,吴颖等结合华西医院武汉一线支援人员与院内临床专家对COVID-19患者呼吸治疗相关部分高风险操作提出了院感防控建议,周霞作为山东省抗COVID-19疫情心理援助志愿小组组长带领团队成员构建并成功应用了COVID-19疫情下中医特色心理危机干预模式,李雅琳等对比分析了普通型与重型/危重型COVID-19患者的临床特征,李睿琳等探讨了武汉市首批收治COVID-19定点医院一线护士焦虑状况及其影响因素,各有侧重,精彩纷呈,敬请关注!

## 氯喹和羟氯喹在新型冠状病毒肺炎治疗中的临床研究进展及其心脏毒副作用

刘剑锋<sup>1,2</sup>, 张帆<sup>3</sup>, 马守原<sup>1</sup>, 刘念<sup>2</sup>

【摘要】 新型冠状病毒肺炎已在世界范围内大流行,并有可能与人类长期共存,但目前尚无有效抗新型冠状病毒的药物。氯喹和羟氯喹老药新用对新型冠状病毒具有一定疗效,但氯喹和羟氯喹均存在一定心脏毒副作用。本文主要综述了氯喹和羟氯喹在新型冠状病毒肺炎治疗中的临床研究进展、药物特点、心脏毒副作用及其相关机制,以期为提高临床对氯喹和羟氯喹的认识及长期、大范围使用提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;新型冠状病毒;氯喹;羟氯喹;心脏毒副作用

【中图分类号】 R 563.1 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.03.001

刘剑锋,张帆,马守原,等.氯喹和羟氯喹在新型冠状病毒肺炎治疗中的临床研究进展及其心脏毒副作用[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(3):1-5. [www.syxnf.net]

LIU J F, ZHANG F, MA S Y, et al. Clinical research progress of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 and their cardiotoxicity[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(3): 1-5.

### Clinical Research Progress of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 and Their Cardiotoxicity

LIU Jianfeng<sup>1,2</sup>, ZHANG Fan<sup>3</sup>, MA Shouyuan<sup>1</sup>, LIU Nian<sup>2</sup>

1. National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Department of Cardiology, the Second Medical Center of the Chinese People's Liberation Army General Hospital), Beijing 100853, China

2. Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China

3. Department of Cardiology, the First Hospital of Wuhan, Wuhan 430022, China

Corresponding author: LIU Jianfeng, E-mail: shenlangliu@163.com

LIU Nian, E-mail: liunian1973@hotmail.com

【Abstract】 COVID-19 has become a worldwide epidemic at present, which may last for a long time with human beings, however there is no effective drugs for COVID-19 so far. Existing drugs, chloroquine and hydroxychloroquine are repurposed for new indication for COVID-19 and have some positive effects, but there is cardiotoxicity in clinical application of chloroquine and hydroxychloroquine. This paper mainly reviewed the clinical research progress in treating COVID-19, characteristics, cardiotoxicity and related mechanisms of chloroquine and hydroxychloroquine, in order to provide a reference for the understanding, long-term and large-scale use of chloroquine and hydroxychloroquine on clinic.

【Key words】 COVID-19; SARS-CoV-2; Chloroquine; Hydroxychloroquine; Cardiotoxicity

基金项目:北京市博士后基金资助项目(2017-zz-126)

1.100853 北京市,国家老年疾病临床医学研究中心(中国人民解放军总医院第二医学中心心内科) 2.100029 北京市,首都医科大学附属北京安贞医院心内科 3.430022 湖北省武汉市,武汉市第一医院心内科

通信作者:刘剑锋, E-mail: shenlangliu@163.com

刘念, E-mail: liunian1973@hotmail.com

2020 初, 湖北武汉暴发新型冠状病毒肺炎 (COVID-19), 目前其已呈全世界大流行趋势, 与流感相比, COVID-19 的传染力强、重症率高、致死率高, 严重威胁全球公共卫生安全和世界经济发展。在目前没有 COVID-19 特效药的情况下, 氯喹和羟氯喹老药新用, 为 COVID-19 患者带来新的希望。氯喹服用过量可致死, 其相关心脏毒副作用虽是一种少见且严重的不良事件, 但也可导致患者死亡。本文主要对氯喹和羟氯喹治疗 COVID-19 的临床研究进展、心脏毒副作用及其相关机制进行了综述。

## 1 氯喹和羟氯喹在 COVID-19 中的临床研究进展

氯喹和羟氯喹是用于抗疟疾治疗 70 年以上的药物, 后作为免疫抑制剂扩展为长期治疗结缔组织疾病。由于氯喹和羟氯喹具有类似弱碱基的化学结构和免疫调节功能, 因此二者成为治疗非典型肺炎 (SARS) 等感染性疾病的候选药物。针对 Vero E6 细胞表面血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 受体的末端糖基化研究结果发现, 氯喹能够干扰病毒与 ACE2 受体结合, 有效阻止 SARS 病毒在细胞中的复制<sup>[1-2]</sup>。

2020 年 2 月, 中科院武汉病毒研究所联合军事科学院军事医学研究院进行的氯喹与瑞德西韦的对比实验结果显示, 氯喹可抑制体外 Vero E6 细胞上新型冠状病毒 (SARS-CoV-2), 其半数有效浓度 (EC50) 为 1.13  $\mu\text{mol/L}$ , 90% 有效浓度 (EC90) 为 6.90  $\mu\text{mol/L}$ , 而瑞德西韦的 EC50 为 0.77  $\mu\text{mol/L}$ 、EC90 为 1.76  $\mu\text{mol/L}$ , 提示氯喹的活性较瑞德西韦弱; 但值得注意的是, 该研究采用了临床上类风湿关节炎患者常用的治疗剂量 (500 mg/d), 保证了血浆药物浓度的治疗有效性。此外, 除了抗病毒活性外, 氯喹还具有免疫调节功能, 可协同增强体内抗病毒作用<sup>[3]</sup>。羟氯喹的作用机制与氯喹相同, 为筛选出二者中对 SARS-CoV-2 抑制作用最强的药物, YAO 等<sup>[4]</sup>用 SARS-CoV-2 感染的 Vero E6 细胞制作细胞模型, 并分别建立基于生理的药代动力学模型 (PBPK) 检测氯喹和羟氯喹的药理活性, 结果显示, 羟氯喹的 EC50 为 0.72  $\mu\text{mol/L}$ , 氯喹的 EC50 为 5.47  $\mu\text{mol/L}$ , 提示羟氯喹对 SARS-CoV-2 的抑制作用强于氯喹。LIU 等<sup>[5]</sup>比较了羟氯喹和氯喹对 SARS-CoV-2 感染 Vero E6 非洲绿猴肾细胞的抗病毒作用, 结果显示, 羟氯喹在体外可有效抑制 SARS-CoV-2 感染, 但羟氯喹的抗 SARS-CoV-2 活性弱于氯喹。需要指出的是, 羟氯喹除具有直接抗病毒活性外, 还是一种安全有效的抗炎药, 并已广泛应用于自身免疫性疾病的治疗, 其可有效减少细胞因子的产生, 尤其是促炎性因子。因此, 在 COVID-19 患者中羟氯喹也可能降低其炎症反应。

2020 年 2 月 18 日, 武汉大学人民医院张旃副教授牵头的课题组宣布, 20 例 COVID-19 患者使用羟氯喹后明显好转<sup>[6]</sup>。基于以上基础与临床证据, 《新型冠状病毒肺炎第六版诊疗方案》<sup>[7]</sup>中增加氯喹 (成人 500 mg/次, 2 次/d, 疗程不超过 10 d) 作为抗 SARS-CoV-2 的有效药物。为确保氯喹在临床使用中的安全有效, 2 月 28 日, 国家卫健委调整了氯喹用于 COVID-19 治疗的用法用量, 即适用于 18~65 岁者, 体质量 >50 kg 者 500 mg/次, 2 次/d, 疗程共 7 d; 体质量 ≤ 50 kg 者第 1 天、第 2 天 500 mg/次, 2 次/d, 第 3~7 天 500 mg/次,

1 次/d, 疗程共 7 d<sup>[8]</sup>。3 月 7 日中山大学孙逸仙纪念医院的江山平教授报道了前期进行的“磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎临床研究”结果: 截至 3 月 4 日, 累计采用磷酸氯喹治疗 COVID-19 患者 120 例, 平均用药后 4.4 d 后转阴, 且无一例患者发展为危重型, 已出院患者 81 例<sup>[9]</sup>。

3 月 17 日, 法国 GAUTRET 等<sup>[10]</sup>开展的一项纳入 36 例 COVID-19 患者的开放性非随机对照临床研究结果显示, 治疗第 6 天, 接受羟氯喹联合阿奇霉素治疗患者鼻咽拭子病毒转阴率为 100%; 仅接受羟氯喹治疗患者鼻咽拭子病毒转阴率为 57.1%; 对照组患者鼻咽拭子病毒转阴率为 12.5%; 该研究还发现, COVID-19 肺炎症状越明显者联合治疗的效果越明显。该项研究中羟氯喹的口服剂量是 200 mg/次, 3 次/d, 连续 10 d, 若有肺炎症状者加服阿奇霉素的口服剂量则是第 1 天 500 mg, 第 2~4 天每天 250 mg, 追踪观察时间为 14 天。该研究提示羟氯喹联合大环内酯类抗生素阿奇霉素具有协同作用, 可使 COVID-19 患者的转阴率有效提高, 较中日友好医院曹彬教授团队 3 月 11 日发表在 *Lancet* 上的治疗 COVID-19 患者平均病毒转阴时间短<sup>[11]</sup>; 此外, 羟氯喹联合阿奇霉素对潜在的细菌感染还有预防和治疗效果。需要注意的是, 上述研究均为单中心、小样本量、非随机对照研究, 有待尽快开展多中心联合、大样本量的随机对照临床试验, 以明确羟氯喹联合阿奇霉素治疗 COVID-19 重症患者的有效性。

## 2 氯喹和羟氯喹的区别

氯喹和羟氯喹性能相似, 口服吸收均较好, 且吸收后组织浓度较血浆浓度高, 在视网膜中浓度最高。羟氯喹是在氯喹基础上人工合成的一种新型抗疟疾药物, 长期使用的安全性优于氯喹, 氯喹与羟氯喹的主要区别详见表 1。

表 1 氯喹和羟氯喹的主要区别

Table 1 Main distinction between chloroquine and hydroxychloroquine

| 药物  | 结构  | 胃肠道吸收 | $t_{1/2}$ | 组织浓度稳定时间 | 毒副作用 | 毒副反应率 |
|-----|-----|-------|-----------|----------|------|-------|
| 氯喹  | 乙基  | 快     | 10~30 d   | 1~3 个月   | 强    | 20%   |
| 羟氯喹 | 羟乙基 | 更快    | 3~20 d    | 1~3 个月   | 弱    | 10%   |

## 3 氯喹和羟氯喹的心脏毒副作用

3.1 心脏毒副作用 氯喹和羟氯喹的主要心脏毒副作用是引起心肌传导障碍<sup>[12-14]</sup>, 还可抑制窦房结功能, 降低心率, 导致心动过缓<sup>[15]</sup>, 严重时可引发阿-斯综合征甚至死亡; 其他非特异性心脏事件包括心肌肥厚<sup>[12, 16]</sup>、心力衰竭<sup>[17]</sup>、瓣膜功能障碍<sup>[18]</sup>等, 而值得注意的是, 停药后部分患者心脏功能能够恢复。FRAGASSO 等<sup>[19]</sup>报道了 1 例曾接受低剂量氯喹预防性治疗的 64 岁复发性疟疾患者, 因其双心室功能不全而导致心力衰竭, 且右心室心内膜活检提示氯喹中毒, 但患者停药后心功能明显改善。也有研究表明, 使用氯喹和羟氯喹的部分患者可能需植入起搏器<sup>[16]</sup>、心脏移植<sup>[20]</sup>, 甚至会出现死亡<sup>[21]</sup>。

3.2 长期大剂量使用的心脏毒副作用 研究表明, 长期大剂量服用氯喹和羟氯喹可导致心律失常。心脏传导障碍是氯喹/羟氯喹的主要心脏毒副作用, 主要指房室传导阻滞, 其中完

全性房室传导阻滞可导致心搏骤停<sup>[22-23]</sup>。ASLANGER等<sup>[21]</sup>报道了1例从8岁开始持续13年口服氯喹(250 mg/d)的原发性肺含铁血黄素沉着症患者,其突发心室颤动相关的心搏骤停,经心肺复苏后出现完全性房室传导阻滞伴左侧束支传导阻滞,在停用氯喹10 d后,患者仍处于完全性房室传导阻滞状态,最后植入永久性起搏器。REUSS-BORST等<sup>[24]</sup>报道了2例长期高剂量服用氯喹后出现完全性房室传导阻滞的患者,其中1例是73岁类风湿关节炎患者,连续12年服用氯喹(250 mg/d)后出现需植入永久性起搏器的完全性房室传导阻滞;另1例是连续17年服用氯喹的40岁女性盘状红斑狼疮患者,根据临床疾病活动情况,患者间歇性地将氯喹剂量从250 mg/d增至750 mg/d,服用氯喹15年时出现完全性房室传导阻滞,最后不得不植入永久性起搏器,也提示了完全性房室传导阻滞形成的原因是氯喹引起的心脏毒副作用。此外,长期大剂量使用氯喹还会明显延长QT间期,进而导致尖端扭转室性心动过速。STAS等<sup>[13]</sup>报道了1例连续17年口服氯喹300 mg/d的41岁女性系统性红斑狼疮(SLE)患者,其因多形性室性心动过速而接受心肺复苏,后出现双束支传导阻滞,QTc间期为664 ms,最终植入双腔植入式心脏复律除颤器(ICD)。

临床上大剂量使用氯喹/羟氯喹患者出现的心脏事件主要表现方式可分为急性或慢性,包括低血压(继发于血管舒张和心肌收缩力下降)、呼吸困难、心功能不全、胸痛、心律失常或晕厥<sup>[25]</sup>。另有研究表明,长期大剂量使用氯喹或羟氯喹可导致心脏瓣膜返流,主要累及左房室瓣、右房室瓣或主动脉瓣<sup>[18]</sup>,而发生左心室运动功能减退患者多为口服羟氯喹。此外,长期大剂量使用氯喹或羟氯喹也可出现轻至重度的心力衰竭、肌钙蛋白升高<sup>[26]</sup>。

**3.3 长期低剂量使用的心脏毒副作用** 虽然多数患者的心脏毒副作用是大剂量使用氯喹或羟氯喹引起,然而,也有少部分患者服用低剂量氯喹后出现心脏毒副作用,主要表现为伴有左心室射血分数降低的心功能不全<sup>[19]</sup>。FRAGASSO等<sup>[19]</sup>报道了1例长期间断低剂量口服氯喹的反复复发疟疾患者,该患者10年前感染疟疾,此后在访问疟疾流行地区时接受了口服氯喹(总剂量7.5 g)的预防性治疗,尽管如此,该患者还是复发5次,最后1次复发是在2006年12月并再次接受了氯喹治疗(总剂量1.5 g),10年间服用氯喹的总剂量为15 g,而10年后出现双心室心力衰竭,左心室射血分数为36%,伴左心房扩张、轻度左房室瓣关闭不全、重度右房室瓣关闭不全,右心室心内膜心肌活检示细胞增大,部分心肌细胞轻度核周空泡化和中度纤维化,以上病理特征及用药史均强烈支持氯喹的心脏毒副作用;该患者停用氯喹9个月后,左心室射血分数恢复为56%,血浆N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平为137 ng/L,超声心动图Tei指数虽降至0.42,但未恢复正常,提示患者存在残留的亚临床心肌功能损伤。因此,笔者推测部分长期低剂量服用氯喹出现心脏毒副作用的患者是因严重瓣膜功能不全引起的奎尼丁样效应,但也有部分患者在长期低剂量氯喹/羟氯喹治疗后出现的心肌毒副作用是完全可逆的。CHEN等<sup>[27]</sup>报道1例67岁SLE患者间断接受200 mg/d

羟氯喹(总累积剂量约65 g)治疗1年后出现QT间期延长和恶性室性心律失常(Tdp),停药后QT间期缩短,经利多卡因/异丙肾上腺素治疗后恢复。

**3.4 心脏外毒副作用** 研究表明,许多使用氯喹或羟氯喹的患者存在联合毒性,即心脏外症状,如氯喹/羟基氯喹相关的视网膜病变<sup>[28]</sup>、症状性肌病<sup>[29]</sup>、低血糖<sup>[30]</sup>、神经系统副反应(如精神混乱、癫痫和昏迷)<sup>[25, 31]</sup>。

#### 4 氯喹和羟氯喹心脏毒副作用的相关机制

氯喹/羟氯喹诱导心肌病的病理生理机制目前尚不完全明确。有研究表明,氯喹和羟氯喹可通过抑制溶酶体酶而引起溶酶体功能障碍,从而影响细胞内降解过程,同时伴有病理性代谢产物积聚<sup>[32]</sup>,而代谢产物在心脏内的病理积聚会出现明显的心脏表现,如钠、钾通道阻滞可分别导致心电图QRS波和QT间期延长,进而使患者心律失常(包括室性心动过速和心室颤动)发生风险增大;此外,氯喹和羟氯喹的负性肌力作用还可导致患者心脏传导延迟和收缩力下降,进而引发严重的低血压、心律失常和心力衰竭<sup>[33]</sup>。

自噬在心血管稳态中发挥着重要作用。KANAMORI等<sup>[34]</sup>研究表明,持续14 d口服氯喹治疗(10 mg/kg)不仅会降低1型糖尿病小鼠心脏收缩功能,还会降低1型糖尿病和2型糖尿病小鼠心脏舒张功能,分析其作用机制可能与抑制心脏自噬作用有关。在细胞水平上,自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬(CMA)在压力超负荷(PO)中加重心肌肥大。CHAANINE等<sup>[35]</sup>对体质量为200 g的Sprague-Dawley大鼠行升主动脉缩窄术,1周后大鼠被随机分为3组,其中两组分别腹腔注射甲基腺嘌呤(40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)和氯喹(50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),对照组注射0.9%氯化钠溶液,持续2周,结果显示,在超微结构上,氯喹加重了线粒体破碎和嵴破坏,并导致包含塌陷线粒体和溶酶体板层体的自噬体过多,进而削弱线粒体的碎片化并减少了自噬体的形成;此外,注射氯喹大鼠的巨自噬和CMA标志物均明显降低,提示氯喹还能通过进一步降低锰超氧化物歧化酶的表达而加重PO诱导的氧化应激。因此,高剂量氯喹除了对自噬-溶酶体途径有影响外,还可导致线粒体抗氧化缓冲能力明显损伤,加重PO的氧化应激损伤和线粒体功能障碍,进而诱发心脏毒副作用。

#### 5 小结与展望

在我国一盒0.1 g×14片装的羟氯喹约30元,COVID-19患者治疗7 d(1个疗程)的市价约为150元,具有优良的价格优势,而临床研究已证实其对COVID-19的临床疗效,意味着在目前没有抗SARS-CoV-2特效药物的情况下,氯喹和羟氯喹很可能成为一种慢性病用药,并进一步长期、广泛、大量应用。氯喹和羟氯喹均存在心脏毒副作用,虽然目前关于氯喹和羟氯喹心脏毒副作用的临床研究较多,但与其相关的基础研究较少,因此氯喹和羟氯喹的心脏毒副作用的相关机制仍是一个悬而未决、亟须充分认识的难题,故应进一步理解其致病机制,以为防止其心脏毒副作用提供药物干预靶点。

作者贡献:刘剑锋进行文章的构思与设计,撰写论文并对文章整体负责,监督管理;张帆进行数据收集;马守原进行数据整理;刘念进行数据、资料的整理,并负责文章的质

量控制及审校。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.085.
- [2] VINCENT M J, BERGERON E, BENJANNET S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [J]. *Virol J*, 2005, 2: 69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69.
- [3] 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. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [4] 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]. *Clin Infect Dis*, 2020: ciaa237. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.
- [5] LIU J, CAO R Y, XU M Y, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro [J]. *Cell Discov*, 2020, 6: 16. DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0.
- [6] 新京报公众号. 武大人民医院: 20 例新冠肺炎患者使用羟氯喹后明显好转 [EB/OL]. (2020-02-18) [2020-02-18]. <https://finance.sina.cn/2020-02-18/detail-iimxyqvz3930101.d.html>.
- [7] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第六版) [EB/OL]. (2020-02-19) [2020-02-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [8] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于调整试用磷酸氯喹治疗新冠肺炎用法用量的通知 [EB/OL]. (2020-02-28) [2020-02-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/0293d017621941f6b2a4890035243730.shtml>.
- [9] 中山大学. 广东磷酸氯喹治疗方案: 128 病例 93 例转阴, 26 人出院 [EB/OL]. (2020-03-07) [2020-03-08]. [http://m.top.cnr.cn/sogoudh/wzy/20200308/t20200308\\_525007692.html](http://m.top.cnr.cn/sogoudh/wzy/20200308/t20200308_525007692.html).
- [10] 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]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020: 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- [11] ZHOU F, YU T, DU R H, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30566-3.
- [12] BAGUET J P, TREMEL F, FABRE M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders [J]. *Heart*, 1999, 81 (2): 221–223. DOI: 10.1136/hrt.81.2.221.
- [13] STAS P, FAES D, NOYENS P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 127 (2): e80–82. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.055.
- [14] COSTEDOAT-CHALUMEAU N, HULOT J S, AMOURA Z, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46 (5): 808–810. DOI: 10.1093/rheumatology/kel402.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.05.027.
- [16] CERVERA A, ESPINOSA G, FONT J, et al. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine [J]. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60 (3): 301. DOI: 10.1136/ard.60.3.301.
- [17] YOGASUNDARAM H, HUNG W, PATERSON I D, et al. Chloroquine-induced cardiomyopathy: a reversible cause of heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5 (3): 372–375. DOI: 10.1002/ehf2.12276.
- [18] TÖNNESMANN E, STROEHMANN I, KANDOLF R, et al. Cardiomyopathy caused by longterm treatment with chloroquine: a rare disease, or a rare diagnosis? [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39 (5): 1099–1103. DOI: 10.3899/jrheum.110959.
- [19] FRAGASSO G, SANVITO F, BARATTO F, et al. Cardiotoxicity after low-dose chloroquine antimalarial therapy [J]. *Heart Vessels*, 2009, 24 (5): 385–387. DOI: 10.1007/s00380-008-1144-8.
- [20] FREIHAGE J H, PATEL N C, JACOBS W R, et al. Heart transplantation in a patient with chloroquine-induced cardiomyopathy [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23 (2): 252–255. DOI: 10.1016/s1053-2498 (03) 00108-6.
- [21] ASLANGER E, ALTUN I. Sudden cardiac arrest in a patient taking chloroquine [J]. *Resuscitation*, 2009, 80 (2): 285–286. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.10.033.
- [22] EL AICHAOU S, AMINE B, SAOUD B, et al. Complete auriculoventricular block during chloroquine treatment [J]. *Rev Med Interne*, 2007, 28 (2): 134–136. DOI: 10.1016/j.revmed.2006.10.331.
- [23] MOLLERACH F B, SCOLNIK M, CATOGGIO L J, et al. Causes of fetal third-degree atrioventricular block and use of hydroxychloroquine in pregnant women with Ro/La antibodies [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38 (8): 2211–2217. DOI: 10.1007/s10067-019-04556-8.
- [24] REUSS-BORST M, BERNER B, WULF G, et al. Complete heart block as a rare complication of treatment with chloroquine [J]. *J Rheumatol*, 1999, 26 (6): 1394–1395.
- [25] BRAGA C B, MARTINS A C, CAYOTOPA A D, et al. Side effects of chloroquine and primaquine and symptom reduction in malaria endemic area (mâncio Lima, acre, Brazil) [J].



(OSID 码)

## · COVID-19 专题研究 ·

# 新型冠状病毒肺炎患者呼吸治疗相关部分高风险操作的院感防控建议

吴颖<sup>1,2</sup>, 王聪<sup>1,2</sup>, 冯梅<sup>1,2</sup>, 吴小玲<sup>1,2</sup>, 王颖<sup>2,3</sup>, 蒋艳<sup>2,4</sup>

**【摘要】** 高浓度长时间的气溶胶接触可能会导致新型冠状病毒肺炎传播。雾化吸入、机械通气、吸痰及气管插管等高风险操作会产生大量的气溶胶和飞沫,是医护人员感染新型冠状病毒肺炎的高风险因素。为指导医护人员安全有效实施临床操作,防控新型冠状病毒感染,本文特结合华西医院武汉一线支援人员与院内临床专家的意见对部分常见的呼吸治疗相关高风险操作进行实践总结和防护建议。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎;新型冠状病毒;呼吸治疗;感染控制

**【中图分类号】** R 563.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.03.002

吴颖,王聪,冯梅,等.新型冠状病毒肺炎患者呼吸治疗相关部分高风险操作的院感防控建议[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(3):5-8.[www.syxnf.net]

WU Y, WANG C, FENG M, et al. Recommendations on hospital infection control for some high-risk operations of respiratory therapy in patients with COVID-19 [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(3): 5-8.

基金项目:成都市科技局项目(2020-YF05-00246-SN, 2020-YF05-00028-SN)

1.610041 四川省成都市,四川大学华西医院呼吸与危重症医学科 2.610041 四川省成都市,四川大学华西护理学院 3.610041 四川省成都市,四川大学华西医院感染性疾病中心 4.610041 四川省成都市,四川大学华西医院护理部

通信作者:蒋艳, E-mail: hxhljy2018@163.com

吴小玲, E-mail: xiaoling-wu1964@163.com

Interdiscip Perspect Infect Dis, 2015, 2015: 346853.DOI: 10.1155/2015/346853.

[26] CHATRE C, FILIPPI N, ROUBILLE F, et al. Heart involvement in a woman treated with hydroxychloroquine for systemic lupus erythematosus revealing fabry disease [J]. J Rheumatol, 2016, 43(5): 997-998.DOI: 10.3899/jrheum.151357.

[27] CHEN C Y, WANG F L, LIN C C. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia [J]. Clin Toxicol (Phila), 2006, 44(2): 173-175.DOI: 10.1080/15563650500514558.

[28] SINGH D K, MUHIEDDINE L, EINSTADTER D, et al. Incidence of blindness in a population of rheumatic patients treated with hydroxychloroquine [J]. Rheumatol Adv Pract, 2019, 3(1): rkz009.DOI: 10.1093/rap/rkz009.

[29] CASADO E, GRATACÓS J, TOLOSA C, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(3): 385-390.DOI: 10.1136/ard.2004.023200.

[30] PHILLIPS R E, LOOAREESUWAN S, WHITE N J, et al. Hypoglycaemia and antimalarial drugs: quinidine and release of insulin [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1986, 292(6531): 1319-1321.DOI: 10.1136/bmj.292.6531.1319.

[31] 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.DOI: 10.1002/ccr3.238.

[32] PUTKO B N, WEN K, THOMPSON R B, et al. Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(2): 179-191.DOI: 10.1007/s10741-014-9452-9.

[33] RADKE J B, KINGERY J M, MAAKESTAD J, et al. Diagnostic pitfalls and laboratory test interference after hydroxychloroquine intoxication: a case report [J]. Toxicol Rep, 2019, 6: 1040-1046.DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.10.006.

[34] KANAMORI H, TAKEMURA G, GOTO K, et al. Autophagic adaptations in diabetic cardiomyopathy differ between type 1 and type 2 diabetes [J]. Autophagy, 2015, 11(7): 1146-1160. DOI: 10.1080/15548627.2015.1051295.

[35] CHAANINE A H, GORDON R E, NONNENMACHER M, et al. High-dose chloroquine is metabolically cardiotoxic by inducing lysosomes and mitochondria dysfunction in a rat model of pressure overload hypertrophy [J]. Physiol Rep, 2015, 3(7): e12413. DOI: 10.14814/phy2.12413.

(收稿日期: 2020-03-18; 修回日期: 2020-03-22)

(本文编辑: 刘新蒙)