

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.010

· 综述 ·

## 氯喹/羟氯喹的作用机制及其在口腔疾病中的应用

林琳, 吴开慧, 王文梅

南京大学医学院附属口腔医院, 南京市口腔医院口腔黏膜病科, 江苏 南京(210008)

**【摘要】** 氯喹/羟氯喹同为4-氨基喹啉类的经典抗疟药物,两者化学结构相似,作用机制相近,由于羟氯喹的毒性和副作用低于氯喹,目前临床应用以羟氯喹为主,具有良好的有效性与安全性。氯喹和羟氯喹因具有免疫抑制、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、光保护等作用而在临床中应用广泛。氯喹/羟氯喹免疫抑制作用的主要机制包括:抑制溶酶体活性和自噬;抑制免疫反应的信号通路;抑制促炎细胞因子的产生。氯喹具有稳定溶酶体膜,减少溶酶体酶释放的作用;同时其作为前列腺素拮抗剂,减少前列腺素及白三烯的生成,从而发挥抗炎作用。氯喹/羟氯喹可通过抑制病毒血管紧张素转化酶2受体糖基化,在病毒复制的早期阶段抑制增殖,发挥抗病毒的作用。目前发现羟氯喹在盘状红斑狼疮、口腔扁平苔藓、慢性唇炎、落叶型天疱疮、干燥综合征等口腔疾病中均有显著疗效,然而眼部损害是羟氯喹最需关注的不良反应,其发生与药物的累积剂量有关。

**【关键词】** 氯喹; 羟氯喹; 免疫抑制; 口腔疾病; 盘状红斑狼疮; 口腔扁平苔藓; 慢性唇炎; 落叶型天疱疮; 副作用

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)03-0198-04

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

**【引用著录格式】** 林琳, 吴开慧, 王文梅. 氯喹/羟氯喹的作用机制及其在口腔疾病中的应用[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(3): 198-201. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.010.

**The mechanism of chloroquine/hydroxychloroquine and its application in stomatological diseases** LIN Lin, WU Kaihui, WANG Wenmei. Department of Oral Mucosa Disease, Nanjing Stomatological Hospital, Medical School of Nanjing University, Jiangsu Nanjing 210008, China

Corresponding author: WANG Wenmei, Email: wangwenmei0102@163.com, Tel: 86-25-83620220

**【Abstract】** Chloroquine and hydroxychloroquine are both classic 4-aminoquinoline antimalarial drugs with similar chemical structures and mechanisms of action. As the toxicity and side effects of hydroxychloroquine are lower than those of chloroquine, hydroxychloroquine is the main clinical application at present, with good efficacy and safety. Chloroquine and hydroxychloroquine are widely used in the clinic because of their immunosuppressive, anti-inflammatory, antiviral, antitumor and photoprotective effects. The main mechanisms by which chloroquine/hydroxychloroquine inhibits immunity include inhibiting lysosome activity, autophagy, immune response signaling pathways production of proinflammatory cytokines. Chloroquine stabilizes the lysosomal membrane and reduces the release of lysosomal enzymes. As a prostaglandin antagonist, chloroquine can reduce the production of prostaglandins and leukotrienes, thus playing an anti-inflammatory role. Chloroquine/hydroxychloroquine can inhibit virus proliferation in the early stage of virus replication by inhibiting the glycosylation of the angiotensin converting enzyme 2 receptor. At present, hydroxychloroquine has been found to have significant efficacy in discoid lupus erythematosus, oral lichen planus, chronic cheilitis, pemphigus foliaceus, Sjögren's syndrome and other stomatological diseases. However, eye damage is the most important adverse reaction of hydroxychloroquine, and its occurrence is related to the cumulative dose of drugs.

**【Key words】** chloroquine; hydroxychloroquine; immunosuppression; stomatological diseases; discoid lupus erythematosus; oral lichen planus; chronic cheilitis; pemphigus foliaceus; side effects

**【收稿日期】** 2020-05-07; **【修回日期】** 2020-07-03

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81570978)

**【作者简介】** 林琳, 医师, 硕士, Email: lin.09.11@163.com

**【通信作者】** 王文梅, 主任医师, 硕士, Email: wangwenmei0102@163.com, Tel: 86-25-83620220

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(3): 198-201.

【Competing interests】 The authors declare that they have no conflict of interest.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81570978).

氯喹(chloroquine, CQ)和羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)同属4-氨基喹啉类,羟氯喹是氯喹的羟基衍生物,化学结构相似,作用机制相近,主要被用于治疗疟疾、系统性红斑狼疮、风湿免疫病和光线性疾病,随着对其作用机制的深入研究,适用范围也不断拓宽,目前发现其具有免疫抑制、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、光保护、抗血栓等作用<sup>[1-2]</sup>。本文重点讨论氯喹和羟氯喹的作用机制及其在口腔科的应用研究进展。

## 1 氯喹/羟氯喹的作用机制

### 1.1 免疫抑制作用

氯喹/羟氯喹目前被认为是一类免疫抑制剂,当前研究结果表明其抑制免疫的作用主要通过以下几条途径来实现。

1.1.1 抑制溶酶体活性和自噬 在细胞外,氯喹/羟氯喹主要以质子化的形式存在,由于带正电荷而不能穿过细胞膜,其非质子化部分可以进入细胞内并被质子化,积聚在溶酶体、内涵体等低pH值细胞器的酸性囊泡中,升高溶酶体内的pH值<sup>[3]</sup>。溶酶体含有水解酶,与其他囊泡协同消化来自细胞器和细胞内外部的物质;氯喹/羟氯喹在溶酶体中积聚,破坏溶酶体膜的稳定性,促进细胞内溶酶体酶的释放从而干扰溶酶体活性,影响淋巴细胞的功能,发挥免疫抑制和抗炎作用<sup>[4-5]</sup>。溶酶体不仅参与细胞底物的循环,还参与抗原处理和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II类分子表达,间接促进免疫激活;自噬也参与抗原呈递和免疫激活,氯喹/羟氯喹通过升高溶酶体pH值破坏溶酶体和自噬体的成熟,抑制抗原在溶酶体途径上的呈递以及后期的免疫激活<sup>[6-7]</sup>。

1.1.2 抑制免疫反应的信号通路 弱碱性的氯喹/羟氯喹可以干扰Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号传递;pH值的变化会抑制RNA介导的TLR7信号的激活,干扰TLR7和TLR9与配体结合,抑制TLR信号转导,减少促炎细胞因子尤其是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的分泌<sup>[8-9]</sup>。这种对内涵体和溶酶体的碱化作用可以导

致细胞内糖基化和蛋白分泌下降,抑制MHC II类分子介导的抗原提呈,使CD4<sup>+</sup>T细胞对自身抗原的免疫反应下调。除此之外,羟氯喹能通过抑制配体结合来干扰第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP)合酶的活性;干扰素(interferon, IFN)基因的核酸转移酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)刺激通路是I型IFNs应答的主要来源,胞质DNA通过转录因子IFN调控因子3与cGAS和cGAMP结合,介导I型IFNs的干扰素刺激基因依赖性转录<sup>[10-11]</sup>。

1.1.3 抑制促炎症细胞因子的产生 氯喹/羟氯喹可通过多种途径间接抑制炎症细胞因子的产生。羟氯喹主要作用的靶细胞是单核细胞,在单核细胞中该药浓度高于T细胞,主要抑制单核细胞释放的白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、TNF和IFN- $\gamma$ 。羟氯喹可减少浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDC)活化产生的TNF、IFN- $\alpha$ 、IL-6和CC类趋化因子配体4(C-C motif chemokine ligand 4, CCL4),其对TNF- $\alpha$ 的作用与细胞外调节蛋白激酶和丝裂原细胞外信号调节激酶信号转导通路的抑制相关<sup>[7]</sup>。

### 1.2 抗炎作用

氯喹具有稳定溶酶体膜、减少溶酶体酶释放的作用,由此减弱抗体对抗原的吸附能力,削弱抗原提呈;同时氯喹作为前列腺素拮抗剂,治疗剂量的氯喹能够抑制磷酸脂酶A1和A2,影响花生四烯酸代谢,减少前列腺素及白三烯的生成,减轻细胞死亡或局部组织坏死,从而发挥抗炎效应<sup>[12]</sup>。

### 1.3 抗病毒作用

早在20世纪80年代,氯喹就已被证实对A型和B型流感病毒具有抑制作用<sup>[13]</sup>。目前,氯喹/羟氯喹被报道为一类潜在广谱抗病毒药物,可作用于冠状病毒、逆转录病毒和黄病毒;特定pH条件下能进入细胞内的博纳纳病毒、禽白血病毒等;还可抑制甲型肝炎病毒脱壳从而阻断其整个复制周期<sup>[14-15]</sup>。有研究指出,氯喹/羟氯喹或可通过抑制冠状病毒血管紧张素转化酶2受体糖基化,从而在病毒复制的早期阶段抑制增殖,减弱致病能力;同时抑制炎症风暴,影响细胞因子的表达水平和

免疫细胞的活化状态,从而调节免疫功能<sup>[16]</sup>。

#### 1.4 其他作用

氯喹/羟氯喹还有以下作用:皮肤区域的氯喹/羟氯喹可吸收紫外线,参与黑色素代谢,防止与日光照射相关的皮肤损伤;可抑制抗磷脂抗体- $\beta$ 2-糖蛋白复合物与磷脂双分子层的结合,抑制血小板聚集黏附,降低抗磷脂综合征的血栓风险;作为非活性的自噬抑制剂,可以诱导肿瘤细胞凋亡,影响血管生成,从而抑制肿瘤生长;具有抗感染、降血糖、降血脂等功能<sup>[17-18]</sup>。

## 2 氯喹/羟氯喹在口腔疾病中的应用

氯喹/羟氯喹已在多个学科多种疾病的治疗中取得显著效果;由于羟氯喹的毒性和副作用低于氯喹,目前临床应用以羟氯喹为主,其具有良好的安全性与有效性。多种口腔黏膜疾病被证实与免疫因素相关,羟氯喹因其具有免疫抑制和抗炎作用而在口腔黏膜病科广泛使用。

### 2.1 盘状红斑狼疮 (discoid lupus erythematosus, DLE)

DLE是最常见的一类慢性黏膜皮肤红斑狼疮,80%的病损见于头面部;羟氯喹自1894年起已用于DLE的临床治疗,且一直被视作一线用药。羟氯喹治疗DLE的可能机制是其抑制MHC II类分子介导的抗原提呈、抑制Toll样受体、干扰抗原抗体反应、干扰溶酶体活性及抑制炎症细胞因子的作用。常规用法为口服给药,每日2次,每次0.1 g,连续服用2周为1个疗程,同时口服维生素B<sub>6</sub>以缓解胃肠道反应<sup>[19-20]</sup>。

### 2.2 口腔扁平苔藓 (oral lichen planus, OLP)

OLP是常见的慢性炎症性疾病,2012年中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会和中西医结合专业委员会联合发布的《口腔扁平苔藓诊疗指南(试行)》推荐全身应用免疫抑制剂羟氯喹治疗OLP,国外也有多个指南作出类似推荐。一项纳入726名OLP患者的meta分析指出,羟氯喹组外周血CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T细胞比值升高,临床疗效优于安慰剂组;糜烂型OLP患者口服羟氯喹后,病损逐渐愈合,斑纹状损害变淡甚至消失<sup>[21]</sup>。然而羟氯喹起效缓慢,用药6周后才开始起效,3~6个月出现明显疗效;每日剂量应控制在5 mg/kg左右,起始剂量可选择每日0.4 g,半年后改为每日0.2 g;具体用药方案需要根据患者病情个性化定制,一般疗程2年左右<sup>[22-23]</sup>。

### 2.3 慢性唇炎

除DLE和OLP之外,羟氯喹还可用于口腔科其他常见疾病的治疗。唇部的慢性炎症性疾病临床表现多种多样,其中光化性唇炎、腺性唇炎及肉芽肿性唇炎可酌情选用羟氯喹进行治疗;用法用量同系统性红斑狼疮的治疗,但由于疗效评价不一,尚不作为慢性唇炎的首选用药。

### 2.4 其他

落叶型天疱疮经日光照射可加剧,羟氯喹具有光保护作用,有报道将其作为天疱疮的辅助治疗。在自噬水平过高的实验性牙周炎中,氯喹类药物能有效抑制自噬,减少炎症;抑制破骨细胞形成和骨吸收;可能成为治疗牙周病的新药物。口面部肉芽肿病、干燥综合征、伴口腔损害的结节病及苔藓样反应等众多免疫相关性疾病中羟氯喹均可发挥一定疗效。

## 3 药物安全性

在规范掌握使用指征的情况下,羟氯喹是一种安全有效的药物。羟氯喹与黑色素结合后沉积于皮肤、眼睛等含黑色素的组织中,眼部损害是羟氯喹最需关注的不良反应,尤其是双侧不可逆视网膜病变;其发生与药物的累积剂量有关,服用羟氯喹 $\geq 5$ 年患者的视网膜病变率为7.5%,服药 $\geq 20$ 年者患病率上升至20%~50%,出现视网膜损害的平均时间为7年,因此建议每3~6个月行视网膜结构和功能评估。其他常见不良反应还包括有胃肠道反应、皮肤损害、血液系统损害以及可逆性眼部损害等;若出现恶心呕吐等胃肠道反应,可减量或停药观察,症状缓解后仍可继续原剂量;在临床工作中,需要密切观察患者不良反应,并根据检查结果及病情变化及时调整用药剂量。

**【Author contributions】** Lin L wrote the article. Wu KH revised the article. Wang WM reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

### 参考文献

- [1] Baradaran ER, Maghsoudnia N, Dorkoosh FA. Chloroquine: a brand-new scenario for an old drug[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(3): 275-277. doi: 10.1080/17425247.2020.1716729.
- [2] An J, Minie M, Sasaki T, et al. Antimalarial drugs as immune modulators: new mechanisms for old drugs[J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68(1): 317-330. doi: 10.1146/annurev-med-043015-123453.
- [3] Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Chronic hydroxychloroquine/chloroquine exposure for connective tissue diseases and risk of Al-

- zheimer's disease: a population - based cohort study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(2): 279-282. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214016.
- [4] Xu R, Ji Z, Xu C, et al. The clinical value of using chloroquine or hydroxychloroquine as autophagy inhibitors in the treatment of cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(46): e12912. doi: 10.1097/MD.00000000000012912.
- [5] Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion [J]. *Autophagy*, 2018, 14(8): 1435 - 1455. doi: 10.1080/15548627.2018.1474314.
- [6] Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(3): 155-166. doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.
- [7] 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. doi: 10.1124/jpet.117.245639.
- [8] Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(3): 411-419. doi: 10.1080/14740338.2017.1269168.
- [9] Jacobson JM, Bosinger SE, Kang M, et al. The effect of chloroquine on immune activation and interferon signatures associated with HIV-1 [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2016, 32(7): 636-647. doi: 10.1089/AID.2015.0336.
- [10] Xu H, Zhong L, Deng JX, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa [J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1): 8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
- [11] Zhang X, Wu J, Du F, et al. The cytosolic DNA sensor cGAS forms an oligomeric complex with DNA and undergoes switch-like conformational changes in the activation loop [J]. *Cell Rep*, 2014, 6(3): 421-430. doi: 10.1016/j.celrep.2014.01.003.
- [12] Drosch C, Magro C. A comedonal variant of chronic cutaneous lupus erythematosus: Case report and literature review [J]. *JAAD Case Rep*, 2019, 5(9): 801-805. doi: 10.1016/j.jidcr.2019.07.008.
- [13] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(6): 736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
- [14] Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Hydroxychloroquine effectiveness in reducing symptoms of hand osteoarthritis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(6): 385-395. doi: 10.7326/M17-1430.
- [15] Shibata M, Aoki H, Tsurumi T, et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine [J]. *J Gen Virol*, 1983, 64(Pt 5): 1149-1156. doi: 10.1099/0022-1317-64-5-1149.
- [16] 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. doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
- [17] Zhang S, Yi C, Li C, et al. Chloroquine inhibits endosomal viral RNA release and autophagy-dependent viral replication and effectively prevents maternal to fetal transmission of Zika virus [J]. *Antiviral Res*, 2019, 169(1): 104547. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104547.
- [18] Al-Bari M. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(1): e00293. doi: 10.1002/prp2.293.
- [19] Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3): 476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
- [20] Hu T, Li P, Luo Z, et al. Chloroquine inhibits hepatocellular carcinoma cell growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 43-49. doi: 10.3892/or.2015.4380.
- [21] Ugarte A, Porta S, Ríos R, et al. Combined mepacrine-hydroxychloroquine treatment in patients with systemic lupus erythematosus and refractory cutaneous and articular activity [J]. *Lupus*, 2018, 27(10): 1718-1722. doi: 10.1177/0961203318768877.
- [22] 陶小安, 程斌. 口腔扁平苔藓治疗现状分析 [J]. *口腔疾病防治*, 2018, 26(3): 143 - 150. doi: 10.12016/j.issn.2096 - 1456.2018.03.002.
- Tao XA, Chen B. The present situation in treatment for oral lichen planus [J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2018, 3(26): 143-150. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2018.03.002.
- [23] 周迷迷, 胡利君, 陈谦明, 等. 羟氯喹及氯喹治疗口腔扁平苔藓有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(4): 430-438. doi: 10.7507/1672-2531.201809118.
- Zhou M, Hu L, Chen Q, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine or chloroquine for oral lichen planus: a meta-analysis [J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2019, 19(04): 430-438. doi: 10.7507/1672-2531.201809118.

(编辑 周春华)



官网



公众号