

· 学术探讨 ·

中医治疗艾滋病研究探讨

吕维柏

自从 1981 年美国发现了第一例艾滋病病例 22 年来,经过全世界人民的共同努力,情况有了很大的变化,明确了致病的病原体 HIV-1 和 HIV-2;其流行已得到了局部控制,如美国、西欧和泰国发病率已转为平稳,高流行区集中于非洲、亚洲等发展中国家;高效抗艾滋病病毒疗法(Highly active retroviral therapy, HAART,即哈特疗)能够迅速抑制艾滋病毒;已研制出几十种候选疫苗;母婴传播已有特异有效疗法;其他如避孕套针对性传播,更换清洁针具针对静脉注毒,也均有效;艾滋病的知识已大为普及;“恐艾症”大大减轻。

但是,艾滋病的问题还没有根本解决,迄今为止,还是没有疫苗(no vaccine),还是“不能治愈”(no cure)。虽然抗艾滋病药能使病毒载量大幅度下降,但不能完全消灭之;停药后反弹;药物的副作用及容易产生耐药性,价格虽然已大幅度下降,但由于终生用药而不能承受,仍是有待解决的重要问题。

一般地说,解决任何传染病的防治思路,首先是针对病原体(如病毒),寻找抗病毒的制剂(或疫苗),能够抑制或消灭病毒,就基本解决了病毒感染问题,过去西医就是这么做的,由此取得了很大成绩。它从抑制两个有关病毒复制重要的酶着手,筛选各种抗逆转录酶和抗蛋白酶制剂,再把它们组合应用,就可有效地抑制了艾滋病毒。

对于中药,过去也进行过筛选抗艾滋病毒的工作,如张仕满等在 1988 年筛选了 27 种清热解毒中草药,发现 11 种(如紫花地丁、夏枯草、金银花、紫草、淫羊藿等)有抑制 HIV 活性作用^[1];罗士德等在 700 种中药中发现 141 种有抑制 HIV 活性作用(如桑白皮、巴豆、漏芦等)^[2],但他们都没有做酶类的筛选实验。渡边发现小柴胡汤有抗逆转录酶作用,其抑制率达 90%,作拆方实验时,发现其中仅黄芩(黄芩甙、黄芩甙元)具有此活性^[3]。徐宏喜等进行了酶类的筛选试验,发现黄连、云芝多糖、紫草、丹参、五味子、黄芩(黄芩甙、黄芩甙元)等 22 味中草药有抗逆转录酶作用;知母、黄连、淫羊藿、白花蛇舌草、黄柏、桔梗、乌梅、石榴皮、鸦胆子、黄芩、槐花、蒲公英、诃子、射干、丹皮等 19 种中草

药有抗蛋白酶作用,其中 17 种中药浓度为 250 μ g/ml 时,其脂肪酶抑制率可达 70% 以上;而射干、丹皮、黄柏、诃子则在浓度为 25 μ g/ml 时,有效率也达 55% 以上^[4]。如果把这两类草药按不同数量、剂量有机地组合在一起,形成新的复方,这种按哈特疗法思路组成的复方,针对性较强,可能会取得较高的抗艾滋病毒疗效。研究对象从病毒到病毒的酶是中药筛选工作的一个进步。

在一般传染病病原体解决以后,身体的免疫系统一般足以扫除残余的病毒了。由于身体的免疫系统未受破坏,没有必要考虑增强免疫问题。但艾滋病则不同,它首先破坏的就是身体的细胞免疫系统,在发病机制上,免疫系统功能如何,关系到疗效预后等一系列问题,因此免疫问题不能不给予充分考虑。

Levy JA 教授所著的《艾滋病病毒与艾滋病的发病机制》^[5],他在“抗病毒治疗”一章中,用 5/6 的篇幅说明,抗病毒治疗对免疫系统的影响,基于免疫系统的治疗,免疫重建,感染后免疫和被动免疫治疗和基于抗体的治疗方法的应用,说明已经充分注意到免疫在抗艾滋病治疗中的重要性。作者在前言中明确地说:“过去几年最重要的倾向是研究重点转向免疫系统”,并提出有的长期存活者已感染 22 年而不发病,虽未经任何治疗,但免疫系统仍未受损,主要是得益于免疫系统的作用。宿主免疫反应的恢复将可持久地控制 HIV 的感染。

Levy 教授是 HIV 的三位发现者之一,他也是最早对 CD₈⁺ 细胞进行深入研究,发现其能分泌一种抗艾滋病毒有效的抗病毒因子(cell antiviral factor, CAF),即 Levy 因子,它能抑制病毒复制,对人体抗病毒的免疫功能作出了重要的贡献。

我们十分赞成和拥护 Levy 教授的观点,我们认为,艾滋病涉及两个方面,病毒和患者(免疫)。现代医学重病毒,中医学重患者(免疫)。当然,免疫系统范围大,研究难度也很大,不如艾滋病毒,研究对象集中在一个病毒,便于入手和深入研究。但从研究思路和方法来说,现代医学把研究重点从病毒转移到患者的免疫,是一个可喜的转变,它使人们能全面地考虑艾滋病的问题。病毒是进攻的矛,患者(免疫)是防御的盾,不幸的是,艾滋病毒之矛,主要攻击破坏的恰恰是人体防

御之盾——免疫。因此,削弱进攻之矛是一个办法,加强防御之盾是另一个办法,既削弱矛又加强盾,当然效果会更好。这一点对中医研究来说特别重要,中医不是不能抗病毒,但是因为中医擅长对患者的整体治疗,擅长调整机体的免疫状况。通过辨证论治,从临床入手,从众多有效的增强免疫中草药中筛选出能提高艾滋病患者免疫功能的方药,这作为第一步。有了肯定的疗效,然后再研究其如何提高免疫的机理。根据我们目前投入的人力、物力和财力,也只能首先做好疗效的探索和肯定。

目前虽然有几十种新的抗病毒药,其中 11 种(7 种抗逆转录酶和 4 种抗蛋白酶制剂)已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,但其机制仍然只是“作用于病毒的酶——逆转录酶和蛋白酶,而不是针对被病毒感染的细胞”^[5],当然也不是艾滋病患者。

HIV 能破坏免疫系统,抗 HIV 药自然有助于免疫系统的恢复。临床上往往可见到病毒载量下降伴以 CD_4^+ 细胞上升的现象,但也有不上升的情况。深入的研究表明其结果是矛盾的:“虽然抗病毒药物治疗可以使机体恢复对几种病原(包括巨细胞病毒等)的免疫反应,但它也可直接损伤免疫系统功能,对 HIV 的免疫反应却不能恢复”;也有的则认为:“它可增强细胞免疫,直接或间接地帮助宿主免疫系统行使抗 HIV 活性”^[2]。

HIV 虽暂时被抑制,以至检测不出来,但并未被彻底消除,免疫功能低下的状态也得不到根本恢复。因此,在治疗艾滋病时就应该同时兼顾病毒和患者(免疫)两方面,不能期望只抑制病毒就可同时解决病毒和免疫两个问题,而是要分别从两方面研究,既抗艾滋病病毒,又增强免疫,然后综合运用这两方面的知识和手段于实际治疗。

2002 年 7 月在西班牙巴塞罗那举行的第 14 届世界艾滋病大会上就暴露出这方面的困惑,尽管会上提供了大量临床和实验研究材料,但没有提供新思路。会上用各种各样的抗 HIV 药,组成哈特疗法,治疗各种、各期的艾滋病的报告,在《论文摘要集》中,有 924 篇是研究哈特疗法的,而探讨免疫疗法的仅 5 篇^[6]。且这 5 篇都是探索 CCR5 等发病机理研究,而非用哈特疗法后的免疫状况。由此可见,临床研究重点仍始终是在 HIV,而放在免疫上,特别是增强或重建免疫功能方面,是微不足道的。

集中力量探索新的抗 HIV 药,是必要的,但在思路上,不能单打一,如果一味追求抑制 HIV,由于 HIV

和淋巴细胞核整合在一起,而病毒一下子消灭不了,若想研制出抑制病毒力量更大的药物,必然伤及人体正常组织,以抑制病毒为主要目标的战略思想方法如不加以扭转,问题就很难得到彻底解决。

应该说,现代医学对免疫系统的研究也不少,艾滋病的发病机制中,很多都涉及包括 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、IL-2、IL-12、TNF- α 、NK 细胞等免疫方面,其特点是一开始即从实验研究入手,机理清楚,靶点明确,说服力强,而缺点是分散,不集中。

过去在界定抗艾滋病药时,只强调其抗 HIV 方面,即必须要有使病毒载量下降的结果。只有免疫升高,没有病毒载量降低的不能算作抗艾滋病药,即使是在 HIV 仍在患者体内不断破坏免疫细胞的情况下,能增强艾滋病患者的免疫功能,也只能称作一般的增强免疫剂,不能称作抗艾滋病制剂,连抗艾滋病药的辅助制剂也不能算。这样一来,影响了全国研究抗艾滋病中药,特别是抗艾滋病免疫损伤研究的积极性。而应该称为抗艾滋病毒的免疫增强剂(Antiviral immunoenhancer),把免疫和抗病毒统一起来,把增强艾滋病患者免疫功能的制剂纳入抗病毒治疗的范畴。

我们对艾滋病目前的研究思路为:欢迎中、西医对抗 HIV 的研究成就,但要同时发挥中医中药治疗艾滋病的特点和优势,除继续寻找抗 HIV 中药外,应将治疗的重点放在免疫上,因为现代医学对于抗 HIV 药的研究已经达到相当高度,现有中草药的抗病毒研究都达不到这样的水平,而且用还原法研究微小的病毒本身不是中医的强项,国内外许多中药筛选工作都说明了这一点。因此国内用中药治疗艾滋病研究的专家意见渐趋一致,即中药作用的定位应该定在免疫方面。因为针对整体患者、辨证论治、针对免疫功能的增强,这是中医的强项和优势,应该扬长避短。当然,免疫功能的增强,情况比较复杂。有直接的免疫增强作用,也有间接的免疫增强作用,如何鉴别直接和间接,区别真伪,是一个比较困难的问题。人体免疫是一个十分复杂的系统,影响因子很多,神经、内分泌、代谢、营养、遗传都能有所影响,评价时应十分慎重。而且,在体内尚存在破坏免疫功能的艾滋病毒的情况下,提高免疫功能的任务更为艰巨。

最近,我们用抗癌有效的金龙胶囊治疗艾滋病时,发现其对病毒载量作用不甚明显,只有少数病例引起下降作用,但对 CD_4^+ 细胞却能有 80% 的升高率($186.4 \pm 110.92 \rightarrow 300.73 \pm 164.57$ 个细胞/ mm^3),平均升高(114.33 ± 154.76 个细胞/ mm^3)。这是一种非特异性免疫增强作用(既能提高癌症患者的免疫功能,

也能提高艾滋病患者的免疫功能),也说明这一种免疫增强作用除治疗癌症外,确实能对艾滋病患者起作用。在 1981 年艾滋病发现以前,中医治疗很多免疫低下的虚证,如久治不愈的慢性虚劳症、癌症、先天体弱多病等,就是用了相类似的免疫增强剂(例如参茸补剂)而逐渐增强体质而使病情好转的。能够深入研究,并确切掌握增强此类免疫功能的药物,和病毒抑制剂相配合,组成强有力的复方免疫增强剂,必能对抑制 HIV 起到良好的综合治疗作用。

就全世界而言,如果能拿出研究艾滋病毒十分之一的人力、物力和财力来投入艾滋病患者免疫功能的研究,持之以恒,必然会使艾滋病研究出现一个全新的局面。其关键是要在战略思想策略上来一个根本性的转变,否则是不可能的。

当然,还可以在此基础上进行中西医结合研究,既攻矛,又强盾,如在急性期病毒载量很高时,用哈特疗法,待病毒载量降低至测不出时加用中医药增强免疫剂以巩固疗效,防止反弹;或者第一阶段,病毒载量很高,哈特疗法:免疫疗法为 9:1,第二阶段,病毒载量测不出,就可变成 3:7,或者 1:9,用不断改变两者的配比,来适应不断变化的机体和病毒情况,辨证论治。要充分发挥复方的优势,复方既然在抑制病毒方面发挥

了作用,也可能在提高艾滋患者的免疫方面发挥更大的作用。

在治疗遇到困难时,应该站在高处认真反思,肯定的该肯定,改进的该改进,这样对决断下一步如何发展,可能会有很大好处。

参 考 文 献

- 1 Chang RS, Yeung HW. Inhibition of growth of human deficiency virus in vitro by crude extracts of Chinese medicinal herbs. *Antiviral Research* 1988 (9): 163—176.
- 2 罗士德,范多青,王惠英,等. 中草药抗艾滋病病毒活性研究. 昆明:云南科技出版社,1998:6.
- 3 Watanabe K, Inada Y, Ikegami H, et al. The effects of traditional medicine (Sho-Saiko-To : SST) on peripheral mononuclear cell (PMC) from AIDS and ARC patients. Abstracts of international conference on AIDS. Montreal 1989 ;MCP:148.
- 4 Xu HX, Wan M, Loh BN, et al. Screening of traditional medicine for their inhibitory activity against HIV-1 protease. *Phytotherapy Research* 1996 ;10:207—210.
- 5 Levy JA. HIV and the Pathogenesis of AIDS (邵一鸣等译). 北京:科学出版社,2000:281—303.
- 6 Abstracts of XIV international AIDS conference. Barcelona, 2002:7—12.

(收稿 2003-03-20)

《中国中西医结合杂志》第六届编委会名单

名誉总编 季钟朴

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 沈自尹 肖培根 陈维养(常务)

顾 问 吴咸中 辛育龄 关幼波 邓铁涛 尚天裕 王永炎 侯 灿

编辑委员	马必生	王一涛	王书臣	王今达	王宁生	王 阶	王学美	王 佩	王宝恩
	王硕仁	王雪苔	尹光耀	史大卓	史载祥	刘干中	刘建勋	刘耕陶	刘猷枋
	危北海	匡调元	朱 兵	吕爱平	吕维柏	齐清会	孙 燕	李 恩	李乃卿
	李大金	李玉光	李连达	李廷谦	李国贤	李国栋	李鸣真	李顺成	李恩宽
	杨任民	杨秀伟	时毓民	陈士奎	陈小野	陈冬燕	陈香美	吴伟康	陆付耳
	张大钊	张之南	张永祥	张伯礼	张国玺	张亭栋	张荣华	张家庆	张梓荆
	林求诚	林志彬	林瑞超	郁仁存	周文泉	周 俊	周霭祥	金益强	赵伟康
	唐由之	顾振纶	郭赛珊	徐治鸿	梁晓春	黄晓愚	曹小定	葛秦生	谢宗万
	谢竹藩	董福慧	曾晓春	雷 燕	蔡定芳	裴正学	黎磊石	廖家桢	廖福龙
	戴瑞鸿								