

## · 学术探讨 ·

## 后 HAART 时期中医药防治艾滋病的切入点

许前磊<sup>1,2,3</sup> 李青雅<sup>2,3</sup> 金艳涛<sup>1,3</sup> 谢世平<sup>2,3</sup> 徐立然<sup>1,3</sup> 郭会军<sup>1,3</sup>

**摘要** 艾滋病作为一种目前尚未有治愈的药物和方法的严重传染病,高效抗逆转录病毒联合疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 是目前国际上推广使用的治疗方法,临床疗效确切,覆盖人群不断扩大。中医药防治艾滋病也有报道,尤其是艾滋病无症状期应用中医辨证论治的早期干预能够延缓人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染者进入艾滋病期的进程。但在后 HAART 时期中医药在减轻 HAART 治疗的毒副作用、提高 HAART 治疗的临床疗效、降低 HAART 治疗的耐药率及治疗艾滋病常见机会性感染这 4 个方面的临床和基础研究也具有重要意义。

**关键词** 高效抗逆转录病毒联合疗法; 中医药; 艾滋病; 切入点

Breakthrough Point of Chinese Medicine and Pharmacy for HIV/AIDS Prevention and Treatment in the Post-HAART Period XU Qian-lei<sup>1,2,3</sup>, LI Qing-ya<sup>2,3</sup>, JIN Yan-tao<sup>1,3</sup>, XIE Shi-ping<sup>2,3</sup>, XU Li-ran<sup>1,3</sup>, and GUO Hui-jun<sup>1,3</sup> 1 Clinical Research Center for AIDS, First Affiliated Hospital, Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450000); 2 Institute of AIDS, Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450000); 3 Key Lab of TCM Preventing and Treating Viral Diseases, Zhengzhou (450000)

**ABSTRACT** HIV/AIDS is a severe infectious disease with ineffective drug or method found till now. Highly active antiretroviral therapy (HAART) is a treatment method widely internationalized. Its coverage populations are continually expanding due to its definite clinical effect. AIDS prevented and treated by Chinese medicine and pharmacy has ever been reported. Especially early intervention of Chinese medicine syndrome differentiation based treatment can delay the process of HIV-infected subjects' entry into AIDS in AIDS asymptomatic phase. However, it has great significance of clinical and basic researches in the following 4 aspects: (1) attenuating toxic/adverse reactions of HAART; (2) improving clinical effects of HAART; (3) lowering resistance rate of HAART; and (4) treating common opportunistic infections of AIDS in the post-HAART period.

**KEYWORDS** highly active antiretroviral therapy; Chinese medicine and pharmacy; acquired immune deficiency syndrome; breakthrough point

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征,由机体感染人

类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 所导致。人体感染艾滋病病毒后,经过 8 ~ 10 年的潜伏期,随着机体免疫功能的逐渐破坏和免疫缺陷,造成各种机会性感染发生,或继发恶性肿瘤,最终导致死亡。艾滋病病因明确,病程缓慢,治疗局限,病毒难以彻底清除。

目前尚未有治愈的药物和方法,国际上推广使用的高效抗逆转录病毒联合疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 能有效地降低艾滋病相关并发症和病死率,使 HAART 疗法迅速在全球范围内推广,覆盖人群不断扩大。中医药用于防治艾滋病尤其是无症状期的早期干预、HAART 疗法的减毒增效及机会性感染治疗方面取得一定的进展<sup>[1-3]</sup>。同

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项资助项目 (No. 2012ZX10005001-005, No. 2013ZX10005001-002); 国家自然科学基金资助项目 (No. 81403342); 河南省高校科技创新人才计划资助项目 (No. 16HASTIT031); 河南省高等学校青年骨干教师资助计划项目 (No. 2015GGJS-097); 河南省中医药科学研究专项重点课题资助项目 (No. 2015ZY01004); 河南中医学院省属科研业务专项资助项目 (No. 2014KYYWF-YQ009); 河南中医学院科技创新人才计划资助项目 (No. 2015XCXRC06)

作者单位: 1. 河南中医学院第一附属医院艾滋病临床研究中心 (郑州 450000); 2. 河南中医学院艾滋病研究所 (郑州 450000); 3. 河南省病毒性疾病中医药防治重点实验室 (郑州 450000)

通讯作者: 谢世平, Tel: 0371-65926508, E-mail: xspzz@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 09. 1128

时在后 HAART 时期如何更好地发挥中医药防治艾滋病的优势是目前研究的热点之一。

## 1 艾滋病治疗现状

目前国际上治疗 HIV 或(和)艾滋病的首选方案是高效抗 HIV 联合治疗,即 HAART。它能够迅速降低病毒载量,延长进入艾滋病期的时间,从而降低艾滋病相关并发症和病死率<sup>[4,5]</sup>,提高了艾滋病的治疗水平,使艾滋病由一种“不治之症”变成一种可以治疗的慢性疾病。HAART 疗法的高效性使其迅速在全球范围内推广,覆盖人群不断扩大,截止 2009 年中国艾滋病人群 HAART 治疗的覆盖率已达到 63.4%<sup>[6]</sup>,且有不断升高的趋势。但由于 HAART 药物的毒副作用、HIV 耐药、不能根治及其终身服药的特点,造成有 60% 患者抗病毒治疗失败,严重影响到 HAART 疗法的临床疗效<sup>[7]</sup>。在无有效的抗 HIV 疫苗的情况下,如何降低 HAART 药物的毒副作用,减少 HIV 耐药,提高患者的依从性,提高 HAART 疗法的临床疗效,是目前抗病毒治疗的研究热点之一。

中医药防治艾滋病最早始于 20 世纪 80 年代,在非洲开始治疗,取得一定的临床疗效<sup>[8]</sup>。近年的临床实践和研究结果证实,中医药早期干预治疗无症状 HIV 感染者可提高机体免疫功能,抑制病毒复制,从而提高其生活质量,延缓其发病时间<sup>[1]</sup>;中医药能减少机会性感染发生并对机会性感染有显著疗效<sup>[9]</sup>;中医药在稳定和抑制免疫功能下降方面疗效确切,中医药与 HAART 有协同增效作用<sup>[10]</sup>。深入开展中医药联合 HAART 防治艾滋病的临床和基础研究,对提高患者生活质量、延缓疾病进程、降低机会性感染发生率和病死率具有重要意义。

## 2 后 HAART 时期中医药治疗艾滋病的切入点

### 2.1 减轻 HAART 治疗的毒副作用

HAART 是目前治疗 HIV 感染和艾滋病的主要手段,使患者的发病率和病死率明显下降,但其不能彻底清除患者体内的 HIV,患者须终身用药。然而由 HAART 带来的多种不同程度的药物毒副作用(如血液毒性反应、消化道不良反应、药物性肝损伤、脂质代谢异常等)却成为 HAART 不得不面对的现实问题,因其可能导致 HIV 耐药和治疗失败。针对 HAART 疗法毒副作用的中医药治疗方法或方案研究亦为中医工作者所关注。刘鸿雁等<sup>[11]</sup>运用精元康胶囊对 HAART 所致的骨髓抑制具有一定的治疗作用,疗效随疗程延长而增加;张晓伟等<sup>[12]</sup>运用温胆颗粒治疗 HAART 致消化道不良反应,轻、中度消化道不良反应患者症状明显减轻;黄凌等<sup>[13]</sup>应用当归芍药散治疗艾滋病 HAART 疗法肝

功能损害疗效显著,总有效率达到 85.42%;李强<sup>[14]</sup>应用消脂颗粒治疗 HAART 后脾虚痰阻型高脂血症,其降脂作用强度与血脂康相似;毛宇湘等<sup>[15]</sup>应用中药内服外洗治疗 HAART 所致外周神经损害,明显减轻患者症状体征,提高患者的生活质量。中医药减轻 HAART 治疗的不良反应的研究也受到国家科研层面的大力支持,国家“十一五”、“十二五”科技重大专项均给予该领域的资助,尤其在降低血液毒性、消化道不良反应及高脂血症方面取得了一定的进展<sup>[16]</sup>。

### 2.2 提高 HAART 治疗的临床疗效

随着 HAART 疗法在治疗艾滋病中的推广应用,中医药联合 HAART 治疗在防治艾滋病的过程中是协同增效还是相互减效也是后 HAART 时期重要的研究内容。张爱民等<sup>[17]</sup>采用中医辨证联合 HAART 治疗较单纯中药或单纯 HAART 疗法能更有效提高患者免疫功能和降低病毒载量;罗士德等<sup>[10]</sup>在泰国应用抗艾滋病复方药“SH”与西药联合,能增强其抗病毒效果,并能提高免疫细胞活性,增强患者机体免疫能力,延长患者生命、提高患者生活质量;马伯艳等<sup>[2]</sup>对 7 例接受 HAART 疗法的患者加用艾可清胶囊治疗进行临床观察,结果显示出与实验室研究结果相符的对 HAART 疗法增效减毒的作用;金燕<sup>[18]</sup>采用前瞻性、随机单盲、安慰剂平行对照试验设计方法,观察艾灵颗粒对 HAART 的增效作用,结果显示艾灵颗粒具有改善患者的临床症状体征和生活质量,提高患者的免疫功能,稳定病毒载量的作用,同时艾灵颗粒与 HAART 同用,无减低抗病毒西药的效价,也未引起耐药性的发生。虽中医药在提高 HAART 临床疗效方面已取得一定的进展,但是还有待于进行长时间、大样本、多中心的随机双盲临床对照试验的进一步证实。尤其是中医药与抗病毒药物之间的相互作用机制有待进一步研究,使其更好地运用于临床,提高 HAART 治疗的临床疗效。

### 2.3 降低 HAART 治疗的耐药率

HIV 在高速复制、高度遗传变异和抗病毒药物的作用下,可发生基因突变而逐渐对一种或几种抗病毒药物产生耐药,耐药是降低 HAART 治疗效果的主要原因之一<sup>[19]</sup>。据中国疾病预防控制中心性艾中心 2011 年 12 月发布的《全国艾滋病综合防治数据信息年报》显示,我国艾滋病抗病毒治疗总体耐药率约为 12%<sup>[20]</sup>。目前我国针对耐药问题采取的主要措施是更换抗病毒药物,由于我国免费抗病毒药物的种类有限,当出现耐药多药时临床上就会出现患者无药可治的情况,造成患者体内病毒迅速复制从而破坏人体免疫功能而死亡。中医药能否

降低 HAART 疗法的耐药率,也是后 HAART 时期的研究热点。在国家“十一五”艾滋病重大专项的资助下课题组应用艾康颗粒进行干预人类免疫缺陷病毒耐药的随机双盲对照试验研究,结果提示艾康颗粒干预 HIV 耐药可以稳定、提高免疫功能,并且无明显不良反应,但是有待进一步扩大样本量进行多中心、长时间的临床观察,以期获得更好的临床证据<sup>[21]</sup>。在“十二五”期间由中国中医科学院中医药防治艾滋病研究中心王健主任医师主持的中医药延缓发病、促进免疫重建及降低耐药的临床研究课题,采用多中心、随机双盲平行对照的临床研究方法,纳入 600 例初始抗病毒治疗的艾滋病患者进行临床观察,以期形成中西药合用降低 HAART 后耐药的优化治疗方案<sup>[22]</sup>。

**2.4 治疗艾滋病常见机会性感染** 在艾滋病中晚期,临床以免疫系统损害和机会性感染为突出表现。机会性感染常为多器官、多系统感染,病原体种类繁多,临床表现复杂多样、缺乏特异性,治疗十分棘手,病情难以控制,是导致艾滋病死亡的主要原因。中医药治疗艾滋病常见机会性感染方面也进行了积极探索,陈继忠<sup>[9]</sup>应用消糜颗粒治疗艾滋病口腔念珠菌病有效改善临床症状,降低复发率,优于制霉菌素片;林金秘等<sup>[23]</sup>运用痰热清注射液治疗艾滋病合并肺部感染时结果显示病灶吸收率高,临床疗效确切;屈冰等<sup>[24]</sup>应用麻杏石甘汤合二陈汤、三子养亲汤加减联合头孢曲松钠治疗艾滋病患者肺炎,症状、体征、实验室检查指标等均有显著改善,并有加强抗生素疗效、缩短病程的作用;徐卓等<sup>[3]</sup>应用泻痢康胶囊治疗艾滋病相关慢性腹泻的临床研究结果显示安全有效,疗效优于盐酸洛哌丁胺胶囊。笔者在针对艾滋病腹泻研究方面依托国家中医中药治疗艾滋病试点项目和科研课题,通过对既往研究成果梳理,总结了河南省 8 年来中医药治疗艾滋病的临床经验,在研究、归纳、总结 17 158 例次腹泻(其中轻度、中度和重度分别为 15 468、1 420、270 例次)的基础上,总结出了脾胃虚弱、脾肾阳虚、湿热内蕴 3 种临床最常见的证型及治疗方法,初步形成了中医药治疗艾滋病腹泻的临床治疗方案<sup>[25]</sup>,目前方案正在艾滋病高发区推广应用。

根据中医学“治未病”学术思想,笔者认为在无临床症状 HIV 感染期暂不进行抗病毒治疗,中医药应该早期干预艾滋病无症状期,形成艾滋病(无症状 HIV 感染期)中医诊疗方案并进行推广。而在艾滋病治疗进入 HAART 时期首先要给中医药治疗一个准确地定位,如艾滋病 HAART 存在毒副作用是实施 HAART 面临的主要问题和抗病毒治疗失败的主要原因之一,通过

开展艾滋病 HAART 毒副作用的中医基础研究,筛选出有效方药进行多中心、大样本的临床研究,从而形成中医药干预 HAART 毒副作用方案临床进行的推广优化,从而降低 HAART 毒副作用、提高治疗效果和患者依从性。针对艾滋病常见机会性感染中医药治疗要充分发挥中医“治未病”的优势,早期干预降低机会性感染的发生率,准确定位中医药治疗具有优势的机会性感染如不明原因的艾滋病腹泻、发热患者,发挥中医辨证论治和整体调节的特色,从而降低机会性感染复发率和艾滋病的病死率。针对影响 HAART 临床疗效原因 HIV 耐药首先开展 HAART 耐药的中医基础研究,运用中医学理论阐释其耐药发生的病因病机、证候分布及演变规律,为其临床研究提供理论支撑;其次借助体外耐药细胞株的培养,筛选出干预 HAART 耐药的有效方药;采用多中心、随机双盲对照的临床研究方法,开展中西药合用优化治疗方案研究,从而降低 HAART 治疗的耐药率。

总之,在后 HAART 时期围绕减轻 HAART 治疗的不良反应、提高 HAART 治疗的临床疗效、降低 HAART 治疗的耐药率及治疗艾滋病常见机会性感染这 4 个切入点,深入开展中医药联合 HAART 防治艾滋病的临床和应用基础研究,对提高艾滋病防治水平具有重要意义。

#### 参 考 文 献

- [1] 徐立然. 无症状 HIV 感染期的诊疗研究及展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 729-732.
- [2] 马伯艳, 符林春, 蔡卫平, 等. 艾可清胶囊对高效抗病毒逆转录疗法的增效减毒作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(8): 60-63.
- [3] 徐卓, 杨小平, 倪量, 等. 泻痢康胶囊治疗艾滋病相关慢性腹泻的临床研究[J]. 环球中医药, 2011, 4(3): 197-200.
- [4] 陈坚, 廖建英, 梁旭, 等. 桂西壮族地区艾滋病抗病毒治疗患者生存分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(3): 131-136.
- [5] 张臻, 李向东, 周超, 等. 抗病毒治疗 483 例艾滋病患者生存分析[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(11): 1619-1623.
- [6] Zhang FJ, Dou ZH, Ma Y, et al. Five-year outcomes of the China national free antiretroviral treatment program [J]. Annals Int Med, 2009, 151(4): 241-251.
- [7] 王晓雪, 危剑安, 宋春鑫. 高效抗逆转录病毒治疗的研究进展[J]. 北京中医药, 2009, 28(5): 390-393.
- [8] 王健, 刘颖, 邹雯, 等. 中医药治疗艾滋病概述[J]. 中国艾滋病性病, 2010, 16(3): 313-315.
- [9] 陈继忠. 消糜颗粒治疗 HIV/AIDS 口腔念珠菌病临床研究[J]. 光明中医, 2009, 24(4): 633-636.

[10] 罗士德, 鞠鹏. “中式鸡尾酒疗法”防治艾滋病[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(1): 3-5.

[11] 刘鸿雁, 蒋士卿, 裴俊文. 精元康胶囊对艾滋病 HAART 疗法致骨髓抑制 35 例的临床观察[J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(4): 4-5.

[12] 张晓伟, 郭会军, 姜枫, 等. 温胆颗粒干预抗逆转录治疗致消化道不良反应的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 252-254.

[13] 黄凌, 周超杰, 梁芳林, 等. 当归芍药散治疗艾滋病 HAART 疗法肝功能损害 48 例[J]. 中医研究, 2007, 20(8): 55-56.

[14] 李强. 消脂颗粒治疗高效抗反转录病毒疗法后高脂血症[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 231-232.

[15] 毛宇湘, 田军彪, 陈泽, 等. 中药内服外洗治疗 HAART 所致外周神经损害的临床研究[J]. 中国艾滋病性病, 2010, 16(3): 234-235.

[16] 许前磊, 许向前, 谢世平, 等. 中医药防治艾滋病科研的实践与思考[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1368-1370.

[17] 张爱民, 谭行华, 岑玉文. 中医辨证联合 HAART 疗法治疗 HIV/AIDS 临床观察[J]. 河北中医, 2007, 29(10): 874-876.

[18] 金燕. 艾灵颗粒对 HAART 增效作用的临床研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2007: 57.

[19] Sabin CA, Hill T, Lampe F, et al. Treatment exhaustion of highly active antiretroviral therapy (HAART) among individuals infected with HIV in the United Kingdom: multicentre cohort study [J]. Br Med J, 2005, 300(7493): 695.

[20] 邹雯, 刘颖, 王健, 等. HIV 耐药的研究现状[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(15): 2542-2544.

[21] 姜枫, 张荣欣, 郭会军, 等. 艾康颗粒干预人类免疫缺陷病毒耐药的随机双盲对照试验[J]. 中医杂志, 2013, 54(13): 1115-1118.

[22] 许前磊, 许向前, 谢世平, 等. 中医药干预 HIV 耐药的研究思路[J]. 中医杂志, 2016, 57(16): 473-479.

[23] 林金秘, 廖炯. 痰热清在艾滋病合并肺部感染的临床疗效分析[J]. 环球中医药, 2013, 6(S2): 190-191.

[24] 屈冰, 张明利, 徐立然. 中西医结合治疗艾滋病合并肺炎 65 例[J]. 中医研究, 2008, 21(2): 38-39.

[25] 许前磊, 许向前, 李青雅, 等. 艾滋病相关腹泻中医药诊疗方案的制定[J]. 中国全科医学, 2015, 18(20): 2378-2380.

(收稿: 2014-06-16 修回: 2016-04-30)

## 《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总编辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷燕

顾问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 侯灿

唐由之 曹洪欣

### 编辑委员

于德泉 马必生 王一涛 王卫霞 王宁生 王伟 王阶 王拥军(上海) 王拥军(北京)

王昌恩 王学美 王硕仁 王舒 车镇涛 卞兆祥 方邦江 尹光耀 邓跃毅 叶文才 史载祥

白彦萍 吕志平 吕维柏 朱元杰 朱兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘平 刘良

刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙燕 苏励 杨任民 杨宇飞

杨秀伟 李乃卿 李大金 李玉光 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李顺成 李恩

李涛 李焕荣 连方 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴烈 时毓民 邱峰 张大钊

张永贤 张永祥 张荣华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳 陈士奎 陈小野 陈冬燕

范吉平 范维琥 林志彬 林求诚 林瑞超 郁仁存 果德安 季光 周俊 周霭祥 郑国庆

赵一鸣 赵伟康 赵健雄 胡义扬 胡镜清 侯凡凡 饶向荣 洪传岳 顾振纶 栗原博(日本)

徐凤芹 徐治鸿 徐浩 殷惠军 郭军 郭赛珊 唐旭东 凌昌全 黄光英 黄晓愚 黄熙

黄璐琦 梅之南 曹小定 崔红 麻柔 梁晓春 梁繁荣 葛秦生 董竞成 董福慧 韩济生

谢竹藩 谢明村 谢恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培 戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国)

Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)