

· 临床论著 ·

HAART 联合扶正抗毒丸对气虚质无症状期
HIV 感染者免疫功能的作用李 钦^{1, 2} 王 莉³

摘要 **目的** 探讨高效抗反转录病毒疗法 (HAART) 联合扶正抗毒丸对气虚质无症状期人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者免疫功能的作用。**方法** 将符合纳入标准的气虚质无症状期 HIV 感染者根据自愿原则分为 HAART 组、扶正抗毒丸组, HAART 组给予替诺福韦 (每次 300 mg) + 拉米夫定 (每次 300 mg) + 依非韦伦 (每次 600 mg), 每日 1 次; 扶正抗毒丸组在 HAART 组用药的基础上加服扶正抗毒丸 (每次 6 g, 每日 2 次)。最终完成研究获得完整数据资料的患者 77 例, 其中 HAART 组 42 例、扶正抗毒丸组 35 例, 疗程均为 12 个月。观察 HAART 联合扶正抗毒丸对气虚质无症状期 HIV 感染者 CD4⁺、CD4⁺CD28⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD38⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数及 HIV-RNA 的作用。**结果** 与本组治疗前比较, 两组患者 CD4⁺CD28⁺T 细胞绝对计数升高 ($Z=-2.363, -4.406, P<0.05, P<0.01$), HIV-RNA<100 copy/mL 所占百分比均增加 ($\chi^2=72.593, 62.279, P<0.01$)。HAART 组 CD8⁺、CD8⁺CD28⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数均显著降低 ($Z=-2.788, -4.395, -2.369, P<0.05, P<0.01$), 扶正抗毒丸组 CD8⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数均显著降低 ($Z=-3.276, -2.334, P<0.05, P<0.01$)。治疗后, 与 HAART 组比较, 扶正抗毒丸组 CD4⁺CD28⁺T、CD8⁺CD28⁺T 细胞绝对计数显著升高 ($Z=-3.437, -1.969, P<0.01, P<0.05$)。HAART 组不良事件发生率 9.52% (4/42) 与扶正抗毒丸组的 5.71% (2/35) 比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.038, P=0.846$)。**结论** HAART 联合扶正抗毒丸能有效增加 CD4⁺CD28⁺T 和稳定 CD8⁺CD28⁺T 细胞绝对计数, 且安全性高。

关键词 高效抗反转录病毒疗法; 扶正抗毒丸; 气虚质; 无症状期 HIV 感染; 免疫功能; 中西医结合

Effect of HAART Combined with Fuzheng Kangdu Pill on the Immune Function of HIV-Infected Patients in the Asymptomatic Stage of Qi Deficiency Constitution LI Qin^{1, 2} and WANG Li³ 1 Basic Medical College, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming (650500); 2 Postdoctoral Research Station, Yunnan Hospital of Chinese Medicine, Kunming (650021); 3 Chinese Medicine Research Center for AIDS, Yunnan Academy of Chinese Medicine, Kunming (650223)

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) combined with Fuzheng Kangdu Pill (FZKDP) on the immune function of human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the asymptomatic stage of Qi deficiency constitution. **Methods** And 77 HIV-infected patients in the asymptomatic stage of Qi deficiency constitution with complete clinical data were assigned to the HAART group and the FZKDP group according to the voluntary principle, with 42 patients in HAART group and 35 patients in FZKDP group. The HAART group was given tenofovir (300 mg each time) + lamivudine (300 mg each time) + efavirenz (600 mg each time), once a day, and the FZKDP group was given FZKDP on the basis of the HAART group (6 g each time), twice a day. All patients received drug treatment for 12 months, and the effects of HAART combined with FZKDP on HIV patients was evaluated by measuring the T lymphocyte counts of CD4⁺,

基金项目: 云南省科技计划重点项目 (No.2019FA036); 云南省教育厅科学研究基金教师类项目 (No.2020J0290); 国家自然科学基金地区基金项目 (No.81760831); “十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项 (No.2017ZX10205502-002)

作者单位: 1. 云南中医药大学基础医学院 (昆明 650500); 2. 云南省中医医院博士后科研工作站 (昆明 650021); 3. 云南省中医药研究院中药防治艾滋病研究中心 (昆明 650223)

通讯作者: 王 莉, Tel: 0871-65182099, E-mail: wangli700519@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20220128.062

CD4⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD38⁺, CD8⁺HLA-DR⁺ and the HIV-RNA. **Results** Compared with before treatment, the count of CD4⁺CD28⁺T cells was increased ($Z=-2.363$, -4.406 , $P<0.05$, $P<0.01$), and the percentage of HIV-RNA <100 copy/mL was increased in two groups ($\chi^2=72.593$, 62.279 , $P<0.01$). The counts of CD8⁺, CD8⁺CD28⁺ and CD8⁺HLA-DR⁺T cells in HAART group significantly decreased ($Z=-2.788$, -4.395 , -2.369 , $P<0.05$, $P<0.01$). The count of CD8⁺ and CD8⁺HLA-DR⁺T cells in FZKDP group significantly decreased ($Z=-3.276$, -2.334 , $P<0.05$, $P<0.01$). After treatment, compared with HAART group, the counts of CD4⁺CD28⁺T and CD8⁺CD28⁺T cells in FZKDP group increased ($Z=-3.437$, -1.969 , $P<0.01$, $P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the HAART group (9.52%, 4/42) and the FZKDP group (5.71%, 2/35, $\chi^2=0.038$, $P=0.846$). **Conclusions** HAART combined with FZKDP can effectively increase the absolute counts of CD4⁺CD28⁺T and stable CD8⁺CD28⁺T cells with high safety.

KEYWORDS HAART; Fuzheng Kangdu Pill; Qi deficiency constitution; HIV infection in asymptomatic period; immune function; integrative medicine

体质决定机体对某些疾病的易感性和病变类型的倾向性,气虚质是艾滋病即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者最常见的中医体质类型^[1, 2]。扶正抗毒丸为云南省中医药治疗艾滋病试点项目使用的医疗机构制剂,由国医大师张震研究员根据云南省 AIDS 患者中医证候特点并结合其多年临床经验研制而成,具有益气养阴,滋肾健脾、清热解毒的作用。临床研究表明,扶正抗毒丸能有效减少 AIDS 患者临床症状体征、提高生活质量,增加 CD4⁺T 淋巴细胞计数,促进高效抗反转录病毒疗法(highly active antiretroviral therapy, HAART)患者的免疫重建^[3, 4]。本文从免疫角度入手,探讨扶正抗毒丸联合 HAART 对气虚质无症状期 HIV 感染者的作用靶点,现将研究结果报告如下。

资料与方法

1 诊断标准 AIDS 诊断标准:“艾滋病诊疗指南第三版(2015 版)”中艾滋病及艾滋病期的诊断标准^[5]。气虚质与平和质的评判标准根据中华中医药学会 2009 年实施的《中医体质分类与判定标准》(ZZYXH/T157-2009)^[6]进行判定。判定方法为回答《中医体质分类与判定标准》中的全部问题,每一问题按 5 级评分,计算原始分及转化分,筛选出符合气虚体质判定标准的无症状期 HIV 感染者。

2 纳入、排除、脱落及剔除标准 纳入标准:经当地疾病预防控制中心行 HIV 抗体检查确认为阳性;年龄 18~60 岁;体质类型为气虚质者;获取知情同意,自愿受试,能够严格遵守研究要求;具有完全民事行为能力。排除标准:正在服用除 HAART、扶正抗毒丸以外的其他 AIDS 治疗药物;有兼夹体质者;

孕妇、哺乳期妇女;有酗酒史,不能终止酗酒者;患有活动性结核、肿瘤及神经系统损害等对机体免疫功能影响较大者;对研究中使用药物有过敏者;患有严重的精神疾病。脱落标准:因严重不良反应不能继续接受治疗者;受试者不再接受临床用药及检测而致失访者。剔除标准:治疗过程中妊娠者;随访期间违背研究方案服用其它功能相似药物,无法判定疗效者;最终判定为不符合纳入标准者。剔除病例不作疗效统计分析,但对至少接收过 1 次治疗、易于判定不良反应且有记录者,分析不良反应。脱落病例应详细记录原因,并将其最后 1 次的主要疗效检测结果进行统计分析。

3 样本量估算 本研究中根据前期研究^[7],取 HAART 组的治疗有效率为 0.7, HAART+ 扶正抗毒丸组的治疗有效率为 0.8,即: $\alpha=0.05$, $\beta=0.01$, $Z_{0.05/2}=1.96$, $Z_{0.01}=1.282$, $\delta=0.8$, $\sigma=0.7$,两组样本量相等 $Q_1=Q_2=0.5$,根据两组样本均数比较的样本含量公式 $n=\left[\frac{Z_{\alpha/2}+Z_{\beta}}{\delta/\sigma}\right]^2(Q_1^{-1}+Q_2^{-1})$,计算 $n\approx 32$,考虑到脱落率将样本量扩大至每组 40 例。

4 一般资料 本研究通过云南省中医中药研究院伦理委员会批准(No.KJ 科 2016-016-01)。对 2016 年 4 月—2018 年 12 月云南省中医药治疗艾滋病试点项目基地无症状期 HIV 感染者进行中医体质调查和判定,调查问卷由从事中医临床工作 2 年以上的调查员根据相关诊断标准对患者体质进行初次判断后,再由 1 名具有 5 年以上临床经验的中医师进行鉴别,对有疑问的问卷由 3 名以上中医诊断或内科专家讨论确定体质类型。收集符合气虚质判定标准的无症状期 HIV 感染者,采用非随机对照研究方法,根据自愿原则将研究对象分为 HAART 组和扶正抗毒丸组,每组各 40 例,研究结束时,HAART 组实际入组 45 例,扶正抗毒丸组实际入组 40 例,两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)(见表 1)。HAART 最终

有效病例 42 例, 扶正抗毒丸组最终有效病例 35 例。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄	性别 (例, 男/女)	感染途径 [例 (%)]	
				静脉吸毒	性接触
HAART	42	39.36 ± 9.19	28/14	35 (83.33)	7 (16.67)
扶正抗毒丸	35	36.94 ± 8.83	22/13	28 (80.00)	7 (20.00)
t/χ^2		1.169	0.122	0.143	
P		0.246	0.727	0.706	

5 治疗方法 HAART 组: 采用国家推荐的成人及青少年初治患者抗反转录病毒治疗一线方案: 替诺福韦 [TDF, Aspen Port Elizabeth (Pty) Ltd, 生产批号: A863157, 规格: 300 mg/片] + 拉米夫定 [3TC, 兰索史克制药 (苏州) 有限公司, 生产批号: 141216, 规格: 100 mg/片] + 依非韦伦 (EFV, 浙江华海药业股份有限公司, 生产批号: 825A15061, 规格: 200 mg/片)。扶正抗毒丸组: 在接受 HAART 治疗的同时口服扶正抗毒丸 (云南省中医中药研究院制剂室, 生产批号: 20160110, 规格: 6 g/袋)。服药方法: 扶正抗毒丸: 每次 2 袋, 每日 2 次, 饭后半小时服用; HAART: TDF: 300 mg/次, 3TC: 300 mg/次, EFV: 600 mg/次, 均为每日 1 次, 晚睡前服用。两组服药时间均为 12 个月。

6 观察指标及检测方法 分别于治疗前和治疗 12 个月时抽取患者静脉血检测 CD4⁺、CD4⁺CD28⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD38⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数及 HIV-RNA, 分析 HIV-RNA < 100 copy/mL 患者所占百分比, 进行安全性评价。

6.1 CD4⁺、CD4⁺CD28⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD38⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数检测 (1) 主要试剂及仪器: CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PerCP (BD Biosciences, 生产批号: 18561)、CD28PE (BD Biosciences, 生产批号: 6208699)、CD8FITC/CD38PE (BD Biosciences, 生产批号: 6158734); ANTI-HLA-DR PERCP (BD Biosciences, 生产批号: 6054701); BD FACSCanto II 流式细胞仪。(2) 样品收集方法: 用 EDTAK2 抗凝负压真空采血管采集研究对象外周静脉血 1.5 mL, 48 h 内进行检测。(3) 采用流式细胞术检测 CD4⁺、CD4⁺CD28⁺、CD8⁺、CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD38⁺、CD8⁺HLA-DR⁺ 绝对计数, 具体操作步骤如下: 将 20 μ L 抗体试剂加入绝对计数管中, 应用逆向加样法加入 50 μ L EDTAK2 抗凝抗凝血, 室温避光孵育 15 min, 加入 1 倍浓度免洗溶血素 450 μ L, 室温避光孵育 15 min 上机检测。

6.2 HIV-RNA 的测定 (1) 主要试剂及仪器:

中山大学达安基因检测试剂盒 (中山大学达安基因股份有限公司, 生产批号: 201710H038); ABI DA7600 实时定量 PCR 仪, TIANLONG np968 多功能核酸分子杂交仪。(2) 样品收集方法: 采集患者静脉全血约 3~5 mL, EDTAK2 抗凝, 轻轻上下颠倒混匀, 全血在 6 h 内室温下 1 200 g 离心 10 min, 分离出血浆, 收集至无菌的冻存管中, 每管分装约 0.5~1.0 mL, 存放 -80 $^{\circ}$ C 冰箱内以备检测。(3) 采用 PCR-荧光探针法检测 HIV-RNA, 具体操作步骤如下: 离心浓缩病毒颗粒, 加入去垢剂和蛋白酶 K 裂解毒粒, 充分释放病毒 RNA; 制备 HIV-1PCR 反应管, 准备检测试剂; 反应管加入仪器样品槽, 按 ABI DA7600RT-PCR 仪器操作说明进行检测。

6.3 安全性评价 治疗前后进行血常规、肝功能、肾功能、尿常规检查, 评估不良反应发生情况。

7 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。两组一般资料比较采用全分析集 (full-analysis set, FAS), 观察指标采用符合方案分析 (per-protocol population set, PP)。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 方法检验变量是否服从正态分布, 非正态分布数据用中位数 (M) 和四分位数间距 (IQR) 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 治疗前后比较采用 Wilcoxon 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 (图 1) 试验过程中 HAART 组脱落 3 例 (为受试者不再接受临床用药及检测而致失访者), 最终有效病例 42 例; 扶正抗毒丸组脱落 2 例 (为受试者不再接受临床用药及检测而致失访者), 剔除 3 例 (2 例为随访期间违背研究方案服用其它功能相似药物, 无法判定疗效者; 1 例为最终判定为不符合纳入标准者), 最终有效病例 35 例

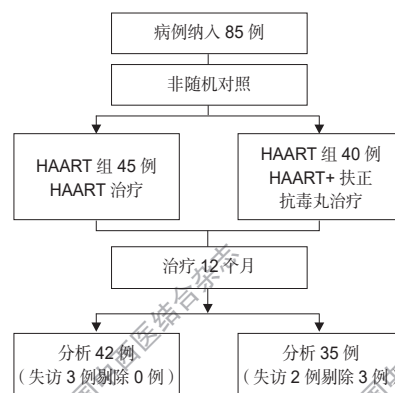
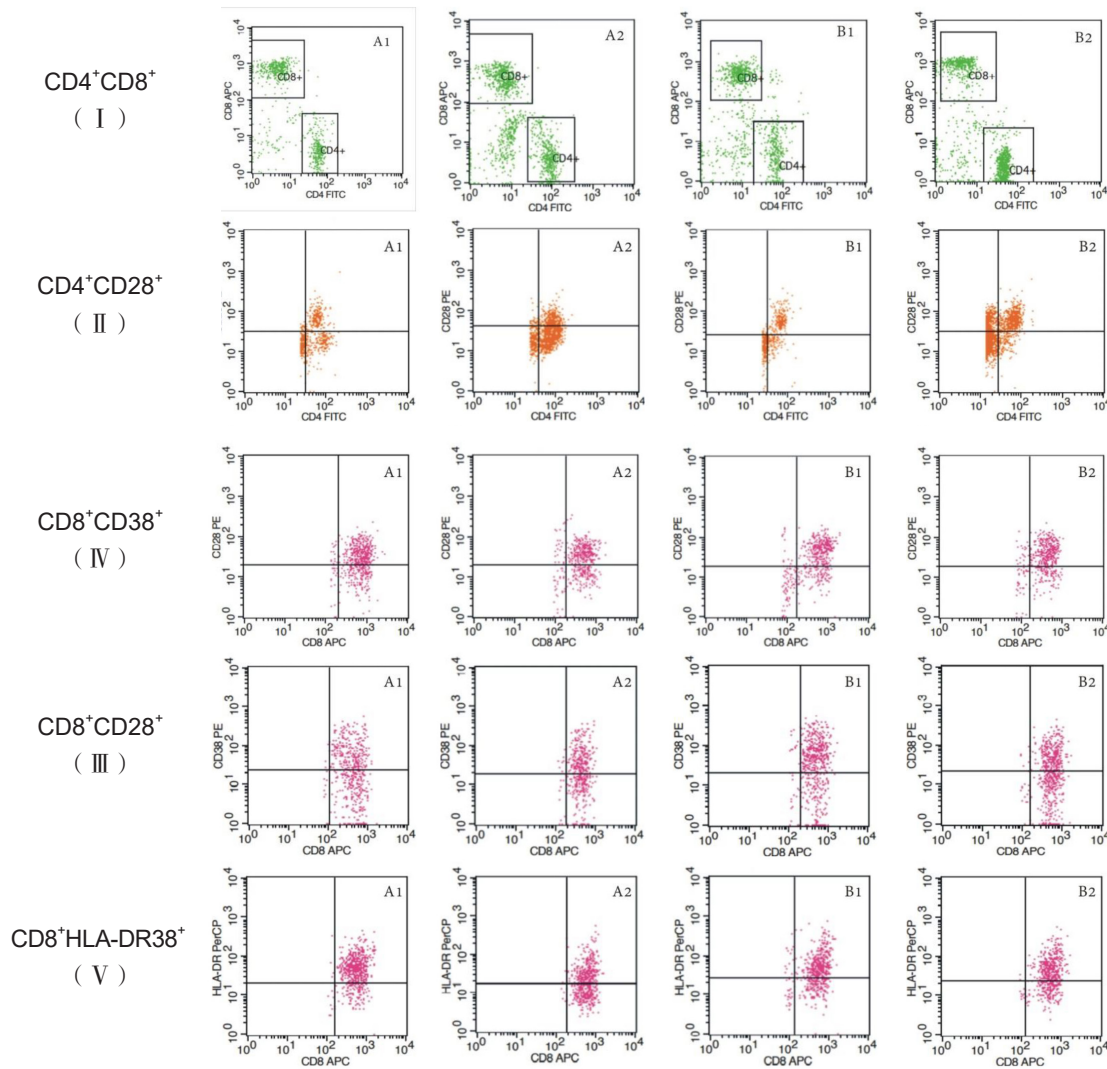


图 1 病例流程图



注: A1 为 HAART 组治疗 0 个月; A2 为 HAART 组治疗 12 个月; B1 为扶正抗毒丸组治疗 0 个月; B2 为扶正抗毒丸组治疗 12 个月

图 2 两组患者 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD28⁺、CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD38⁺、CD8⁺HLA-DR38⁺T 细胞绝对计数变化图

表 2 两组患者 CD4⁺、CD4⁺CD28⁺T 细胞绝对计数比较 [cells/ μ L, $M(IQR)$]

组别	例数	时间	CD4 ⁺	CD4 ⁺ CD28 ⁺
HAART	42	治疗前	316.00 (257.75-456.50)	219.00 (172.75-266.25)
		治疗后	375.50 (307.00-589.75)	290.00 (210.75-352.25)*
扶正抗毒丸	35	治疗前	368.00 (242.00-520.00)	205.00 (144.00-305.00)
		治疗后	450.00 (312.00-731.00)	370.00 (293.00-465.00)** Δ

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与 HAART 组同期比较, $\Delta P<0.01$

2 两组患者 CD4⁺、CD4⁺CD28⁺T 细胞绝对计数比较 (表 2, 图 2 I、II) 治疗前, HAART 组与扶正抗毒丸组 CD4⁺、CD4⁺CD28⁺T 细胞绝对计数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, HAART 组、扶正抗毒丸组 CD4⁺T 细胞绝对计数虽有升高的趋势, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), CD4⁺CD28⁺T 细胞绝对计数均显著升高 ($Z=-2.363$, -4.406 , $P<0.05$, $P<0.01$)。治疗后, 与 HAART 组

比较, 扶正抗毒丸组 CD4⁺CD28⁺T 细胞绝对计数显著升高 ($Z=-3.437$, $P<0.01$), CD4⁺T 细胞绝对计数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 两组患者 CD8⁺、CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD38⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数比较 (表 3, 图 2 III~V) 治疗前, HAART 组与扶正抗毒丸组 CD8⁺、CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD38⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前

表 3 两组患者 CD8⁺、CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD38⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数比较 [cells/ μ L, M (IQR)]

组别	例数	时间	CD8 ⁺	CD8 ⁺ CD28 ⁺	CD8 ⁺ CD38 ⁺	CD8 ⁺ HLA-DR ⁺
HAART	42	治疗前	1075.50 (655.25-1543.25)	450.00 (320.25-621.25)	286.50 (167.75-527.25)	515.50 (302.25-797.25)
		治疗后	812.50 (592.50-1145.00)**	301.50 (227.25-459.25)**	253.50 (174.50-428.00)	347.50 (209.00-612.00)*
扶正抗毒丸	35	治疗前	1151.00 (874.00-1622.00)	424.00 (353.00-630.00)	372.00 (286.00-536.00)	518.00 (396.00-943.00)
		治疗后	735.0 (451.00-1305.00)**	423.00 (262.00-651.00) [△]	305.00 (233.00-648.00)	433.00 (254.00-760.00)*

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与 HAART 组同期比较, $^{\Delta}P<0.01$

比较, HAART 组 CD8⁺、CD8⁺CD28⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数均显著降低 ($Z=-2.788$, -4.395 , -2.369 , $P<0.05$, $P<0.01$), CD8⁺CD38⁺T 细胞绝对计数差异无统计学意义 ($P>0.05$); 扶正抗毒丸组 CD8⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数均显著降低 ($Z=-3.276$, -2.334 , $P<0.05$, $P<0.01$), CD8⁺CD28⁺、CD8⁺CD38⁺T 细胞绝对计数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后, 与 HAART 组比较, 扶正抗毒丸组 CD8⁺CD28⁺T 细胞绝对计数显著升高 ($Z=-1.969$, $P<0.05$), CD8⁺、CD8⁺CD38⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

4 两组患者 HIV-RNA<100 copy/mL 所占百分比比较 (表 4) 治疗前, 两组患者 HIV-RNA<100 copy/mL 所占百分比均为 0.00%。与本组治疗前比较, HAART 组、扶正抗毒丸组患者 HIV-RNA<100 copy/mL 所占百分比均显著增加 ($\chi^2=72.593$, 62.279 , $P<0.01$)。治疗后, 两组患者 HIV-RNA<100 copy/mL 所占百分比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 两组患者 HIV-RNA<100 copy/mL 所占百分比比较 [例 (%)]

组别	例数	时间	HIV-RNA<100 copy/mL
HAART	42	治疗前	0 (0.00)
		治疗后	40 (95.24)*
扶正抗毒丸	35	治疗前	0 (0.00)
		治疗后	34 (97.14)*

注: 与本组治疗前比较, * $P<0.01$

5 两组患者安全性指标比较 治疗期间, HAART 组出现恶心 1 例, 头晕 2 例, 轻微皮疹 1 例, 扶正抗毒丸组出现便秘 1 例, 头痛 1 例。HAART 组不良事件发生率 9.52% (4/42) 与扶正抗毒丸组的 5.71% (2/35) 比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.038$, $P=0.846$)。所有不良事件患者经对症处理后未影响后期治疗, 两组患者治疗后均未见血常规、尿常规和肝功能、肾功能的异常改变。

讨 论

体质决定机体对某些疾病的易感性和病变类型

的倾向性, 气虚质是许多疾病形成的内在基础。俞冲等^[2]研究发现, 不同中医体质分型的 HIV 感染者 / AIDS 患者细胞免疫损伤程度不同, 气虚质与其他虚性体质 (阳虚质、阴虚质及特禀质) 比较, CD4⁺T 细胞计数更为低下。慢性 HIV 感染者由于免疫系统受到损伤, 表现为 CD4⁺T 数量减少, CD8⁺T 数量相对增多, 出现比例失调^[8]。前期临床研究发现扶正抗毒丸能有效提高艾滋病患者 CD4⁺T 细胞计数水平^[3], 基于此, 本试验进行研究, 结果发现: (1) 治疗满 12 个月时, 虽然单纯 HAART、HAART 联合扶正抗毒丸治疗患者 HIV-RNA<100 copy/mL 所占百分比均显著增加 ($P<0.01$), 病毒载量得到有效抑制, 但两组 CD4⁺T 细胞绝对计数较治疗前升高不显著 ($P>0.05$), 这可能与气虚质患者 CD4⁺T 细胞计数较低, 治疗后上升速度缓慢有关。(2) CD28⁺在 T 细胞的激活过程中发挥共刺激作用, 与抗原递呈细胞表面的 B7 分子结合形成第 2 信号, 进一步促进 T 细胞的增殖、活化^[9, 10], 大约 95% 的 CD4⁺T 细胞和 50% 的 CD8⁺T 细胞表面可表达 CD28⁺^[11]。HIV 感染人体后不仅可造成 CD4⁺T 淋巴细胞数量进行性减少, 还可导致其功能障碍, CD28⁺在 CD4⁺、CD8⁺T 细胞上表达下降是 CD4⁺、CD8⁺T 功能障碍的重要表现之一^[12], 随着病情的进展, CD28 在 CD4⁺、CD8⁺T 细胞上的表达降低, 细胞免疫功能损害逐渐加重^[13]。研究中两组患者 CD4⁺CD28⁺T 细胞绝对计数均显著升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 以 HAART 联合扶正抗毒丸升高更明显 ($P<0.01$), 说明虽然 CD4⁺T 细胞绝对计数升高不明显, 但 HAART 联合扶正抗毒丸能较好的增加 CD4⁺CD28⁺T 细胞绝对计数, 促进 CD4⁺T 细胞功能的恢复。HAART 组 CD8⁺CD28⁺细胞绝对计数与治疗前比较显著降低 ($P<0.01$), HAART 联合扶正抗毒丸组差异无统计学意义 ($P>0.05$), 提示单纯 HAART 治疗 CD8⁺T 细胞功能进一步下降, 而 HAART 联合扶正抗毒丸能有效维持 CD8⁺T 细胞功能状态。(3) HIV 感染人体后, 病毒抗原的持续刺激使机体免疫系统处于异常增高的激活状态^[14], CD4⁺T 细胞计数值越低, 外周血单个核细胞 (Peripheral

blood mononuclear cell, PBMC) 中 CD8⁺T 细胞活化标志分子 CD38、HLA-DR 的表达越高^[15]。在无症状期 HIV 感染者中, CD8⁺T 细胞反应性处于高水平状态, CD8⁺T 细胞表达的 CD38、HLA-DR 等激活分子水平异常升高^[16], 本研究发现, 与治疗前比较, 治疗后两组患者 CD8⁺、CD8⁺HLA-DR⁺T 细胞绝对计数均显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 但两组间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 说明服药 1 年后, 单纯 HAART 与 HAART 联合扶正抗毒丸两种治疗方法患者 CD8⁺T 细胞绝对计数均已逐渐回落, CD8⁺T 细胞表达的 HLA-DR 激活状态得到有效抑制, 但两组间疗效差异不显著; CD8⁺CD38⁺T 细胞绝对计数治疗前与治疗后比较及治疗后两组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 提示单纯 HAART、HAART 联合扶正抗毒丸作用靶点可能并不在于抑制异常激活的 CD8⁺CD38⁺T 细胞。(4) 两组患者治疗后均未见血常规、尿常规和肝功能、肾功能的异常改变, 说明 HAART 联合扶正抗毒丸具有较好的安全性。

综上所述, HAART 联合扶正抗毒丸能较好的增加 CD4⁺CD28⁺T 和稳定 CD8⁺CD28⁺T 细胞绝对计数, 促进 CD4⁺T 细胞功能的恢复, 稳定 CD8⁺T 细胞功能, 但不能有效抑制过度激活的 CD8⁺CD38⁺T 细胞, 临床使用安全性高。

利益冲突: 本研究不存在利益冲突等问题。

参 考 文 献

- [1] 牟方政, 龚雪, 魏大荣, 等. 101 例艾滋病病人中医体质类型与证候的相关性研究 [J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23 (10): 880-882.
- [2] 俞冲, 王忠成, 顾玉玲. 不同中医体质 HIV/AIDS 患者细胞免疫功能状态研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38 (1): 50-53.
- [3] 李钦, 赵景云, 金玉才, 等. 长期服用扶正抗毒丸对接受高效抗反转录病毒治疗的艾滋病患者免疫重建的影响 [J]. 中草药, 2016, 47 (19): 3469-3474.
- [4] 李钦, 王莉, 陆中云. 扶正抗毒丸对不同分期 HIV/AIDS 患者的疗效分析 [J]. 中国医药导报, 2016, 13 (16): 74-76, 81.
- [5] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南第三版 (2015 版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8 (5): 385-400.
- [6] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定 (ZZYXH/T157-2009) [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4 (4): 303-304.
- [7] 杨玉琪, 瞿广城, 陆中云, 等. 扶正抗毒丸联合 HAART 治疗艾滋病免疫重建不全的临床疗效分析 [J]. 中医药导报, 2020, 26 (10): 66-68.
- [8] 肖江峰, 陈永宏, 黄倩, 等. 慢性 HIV 感染者外周血 T 细胞 CD28、CD160 表达水平的研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (3): 290-293, 297.
- [9] González-Fernández C, Esteban MA, Cuesta A. Molecular characterization of the T cell costimulatory receptors CD28 and CTLA4 in the European sea bass [J]. Fish Shellfish Immunol, 2021, 109: 106-115.
- [10] Nagai S, Azuma M. The CD28-B7 family of Co-signaling molecules [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1189: 25-51.
- [11] Tu C, Zheng Y, Zhang H, et al. Exploration of the personalized immune checkpoint atlas of plasma cell dyscrasias patients using high-dimensional single-cell analysis [J]. Oncol Rep, 2020, 44 (1): 224-240.
- [12] Tang G, Yuan X, Luo Y, et al. Establishing immune scoring model based on combination of the number, function, and phenotype of lymphocytes [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12 (10): 9328-9343.
- [13] 刘玉斌. HIV-1 感染长期不进展者病毒学和免疫学特征研究及中和抗体分选 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [14] Boucau J, Madouasse J, Kourjian G, et al. The activation state of CD4 T cells alters cellular peptidase activities, HIV antigen processing, and MHC class I presentation in a sequence-dependent manner [J]. J Immunol, 2019, 202 (10): 2856-2872.
- [15] 何天怡, 邱文浩, 刘显, 等. 慢性 HIV-1 感染者 CD8⁺T 细胞活化和耗竭水平与病程的相关性研究 [J]. 广西医科大学学报, 2021, 38 (8): 1497-1503.
- [16] 郭伏平. 长期抗逆转录病毒治疗的艾滋病患者免疫功能重建研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.

(收稿: 2021-03-10 在线: 2022-04-10)

责任编辑: 汤 静