

· 临床论著 ·

中医药治疗艾滋病免疫重建不良临床疗效
系统评价及 Meta 分析杨春玲¹ 金艳涛² 吴智慧¹ 王月圆¹ 马玉青¹ 刘志斌^{1,2,3} 许前磊^{1,2,3}

摘要 **目的** 系统分析评价中医药治疗艾滋病免疫重建不良的临床疗效,为临床提供循证依据。**方法** 检索(2020年9月1日)中国知网数据库、万方数据库、中国生物医学数据库、Pubmed、Cochrance Library 及 EMbase 有关中医药治疗艾滋病免疫重建不良的研究,使用 Cochrane 偏倚风险评估工具评价研究质量,采用 R 软件进行异质性检验、Meta 分析、敏感性分析、发表偏倚。研究结果采用治疗有效率、有效率相对危险度(RR)以及 95% 可信区间(CI)、均值差(MD)、有效率(proportion)表示。**结果** 最终纳入文献 19 篇,纳入随机临床对照试验(RCT)12 项,非随机临床对照试验(nRCT)7 项,包含 1 691 例患者。异质性分析检验显示,研究结果存在异质性($I^2>50\%$, $P<0.01$);倒漏斗图显示存在发表偏倚。nRCT 的 Meta 分析结果显示,中医药(CM)治疗艾滋病免疫重建不良的有效率是非 CM 治疗的 1.62 [95%CI (1.37, 1.91)] 倍,CM 治疗比非 CM 组可以更好的提升艾滋病免疫重建不良患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数 [MD=25.44; 95%CI (19.31, 31.57)]。**结论** 中医药有助于艾滋病免疫重建不良患者免疫功能的重建,但有效的方药有待进一步的挖掘。

关键词 艾滋病;免疫重建不良;高效抗反转录疗法;中医药疗法;Meta 分析

Clinical Efficacy Evaluation of Chinese Medicine in the Treatment of AIDS Patients with Poor Immune Reconstitution YANG Chun-ling¹, JIN Yan-tao², WU Zhi-hui¹, WANG Yue-yuan¹, MA Yu-qing¹, LIU Zhi-bin^{1,2,3}, and XU Qian-lei^{1,2,3} ¹ First Clinical Medical College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450046); ² AIDS Clinical Research Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450000); ³ Henan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for the Prevention and Treatment of Viral Diseases, Zhengzhou (450000)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Chinese medicine (CM) in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) patients with poor immune reconstruction (PIR) systematically and to provide evidence for clinical practice. **Methods** Studies on the efficacy of CM in treatment of AIDS patients with PIR were identified by searching CNKI, Wanfang Data, China Biomedical databases, Pubmed, Cochrance Library and EMbase up to September 1st, 2020. Risk of bias tool of Cochrane was used to assess the methodological quality of the study. R software was used for heterogeneity test, Meta-analysis, sensitivity analysis and publication bias. The results were described by relative risk (RR), 95% confidence interval (CI), mean difference (MD) and effective rate. **Results** A total of 19 studies with 1 691 patients included, involving 12 randomized controlled trials (RCT) and 7 non-RCTs. There were heterogeneity and publication bias in study results indicated by the Heterogeneity analysis and funnel plot ($I^2>50\%$, $P<0.01$). Meta-analysis results of RCTs showed that the effective rate of CM treatment of AIDS with

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81873289, No. 81803953); 国家十三五科技重大专项 (No. 2017ZX10205502002); 河南省科技攻关计划项目 (No. 172102310199); 河南省高等学校重点科研项目计划基础研究专项 (No. 20ZX014); 河南省中医药科学研究专项课题 (No. 2015ZY01004, No. 2017ZY2016, No. 2021ZY1047)

作者单位: 1. 河南中医药大学第一临床医学院 (郑州 450046); 2. 河南中医药大学第一附属医院艾滋病临床研究中心 (郑州 450000); 3. 河南省病毒性传染病中医药防治重点实验室 (郑州 450008)

通讯作者: 许前磊, Tel: 0371-66264733, E-mail: xuqianlei666@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20211123. 255

PIR was 1.62 [95%CI (1.37, 1.91)] times compared with non CM therapy, and another results showed CD4⁺T cell count of AIDS patients with PIR treated by CM increased [MD=25.44, 95%CI (19.31, 31.57)] compared with non CM therapy. **Conclusion** CM could be helpful for the reconstruction of immune function in AIDS patients with PIR, but effective CM still needs to be further explored.

KEYWORDS HIV/AIDS; poor immune reconstitution; highly active antiretroviral therapy; Chinese medicine therapy; Meta-analysis

艾滋病是由艾滋病病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染引起的获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS), 经过多年的临床研究, AIDS 已经得到很好的控制, 但目前尚无有效的方法使其痊愈。高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 疗法能抑制 HIV 病毒复制, 提高患者的 CD4⁺T 淋巴细胞计数, 降低病死率^[1]。然而近年研究发现约有 20%~30% 的患者在病毒载量控制良好的情况下, CD4⁺T 淋巴细胞计数仍保持较低水平, 这种情况被称为免疫功能重建不良^[2, 3]。免疫功能重建不良使得患者发生机会感染几率增加, 严重影响患者的生活质量和生存时间。

研究证实中医药能够有效降低 HIV/AIDS 患者的病毒载量, 升高免疫重建不良患者的 CD4⁺T 淋巴细胞计数, 一定程度上恢复免疫重建, 提高患者的生活质量^[4]。但这些研究因其效果评价不一致, 难以得到医学界的公认。因此, 本文拟在全面了解中医药治疗 AIDS 免疫重建不良临床研究质量的基础上运用 Meta 分析的方法, 对中医药治疗 AIDS 免疫重建不良的临床疗效作出综合评估。

资料与方法

1 纳入标准 (1) 研究类型: 临床研究, 包括随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 和非随机对照试验 (non RCT, nRCT); (2) 研究对象: 符合 HIV/AIDS 诊断标准, 且具有明确 AIDS 免疫重建不良诊断标准的研究; (3) 干预措施: 中医药干预 (不考虑研究中是否有对照); (4) 有明确的疗效评价标准; (5) 有明确的结局指标: ① CD4⁺T 淋巴细胞计数; ② 免疫功能重建有效率 (有效: CD4⁺T 淋巴细胞计数上升 ≥ 30%; 无效: CD4⁺T 淋巴细胞计数上升 < 30%)。

2 排除标准 (1) 中医药作为部分或阶段性干预措施而无法进行统计处理的临床试验; (2) 重复研究或重复发表的文献; (3) 研究结果不明确、数据资料不全面且经与原文作者联系无果的文献。

3 资料来源 中文数据库包括中国知网 (CNKI)、万方 (WanFang)、中国生物医学网 (CBM), 英文数据库包括 Pubmed、Cochrance Library 和 EMBase。中文文献采用以下检索词: (免疫重建不良 or 免疫重建不全 or 免疫重建失败 or 免疫无应答 or 免疫失败) and (艾滋病 or 获得性免疫缺陷综合征 or AIDS or HIV or 人类免疫缺陷病毒), 英文检索词: (Acquired immunodeficiency syndrome OR AIDS OR HIV OR human immunodeficiency virus) AND (immune reconstitution failure OR immunological treatment failure OR immunological discordance OR immune discordant OR immune discordance OR discordant immune response OR suboptimal immune reconstitution OR suboptimal immune response OR poor immune reconstitution OR poor immunologic reconstitution OR less immune reconstitution OR incomplete immune reconstitution OR incomplete immune restoration OR incomplete immune recovery OR immunological non-response OR non-immunological response)。检索时间为每个数据库建库至 2020 年 9 月 1 日。本文采用模糊检索, 以中国知网中国期刊全文数据库为例: #1 全文 = “获得性免疫缺陷综合征” or “艾滋病” or “HIV” or “AIDS” or “人类免疫缺陷病毒” #2 全文 = “免疫重建不良” or “免疫重建失败” or “免疫重建不全” or “免疫无应答” or “免疫失败” #3 中文文献 #4 #1 AND #2 AND #3。

4 文献筛选 合并不同数据库中检索的文献, 再用 Endnote 软件进行重复题目的查找删除, 然后由 2 位评论员 (杨春玲和金艳涛) 独立进行文献筛选。首先通过阅读标题摘要进行第一轮筛选。2 位研究者通过讨论解决分歧, 如无法统一意见, 由第 3 位评论员 (吴智慧) 裁决, 然后用同样的方法阅读全文进行第二轮筛选, 最终确定纳入 Meta 分析的文献。

5 资料提取 利用 Excel 表进行资料提取, 提取内容: (1) 文献的基本信息 (第一作者、发表杂志、发表年份、研究题目、设计类型); (2) 文献中研究

内容的相关信息(诊断标准、病例数、性别、年龄、干预措施、疗程);(3)疗效评价标准;(4)结局指标:①免疫重建的有效例数和总例数;②两组治疗前后 CD4⁺T 淋巴细胞计数值。

6 研究质量评价 研究质量评价由分别由两位评论员(杨春玲和金艳涛)独立完成研究偏倚风险评价工作,交叉核对后,当两位评论员意见存在分歧时,由第三位评论员(吴智慧)决定予以裁决。RCT 研究根据 Cochrane 协作网“偏倚风险评价工具”,其中评价条目包括:(1)随机序列的产生(选择偏倚);(2)盲法分配(选择偏倚);(3)所有研究参与者和人员采用盲法(执行偏倚);(4)结果评估的盲法(观察偏倚);(5)结果数据的完整性(失访偏倚);(6)选择报道(报告偏倚);(7)其他偏倚(如数据提供偏倚)。将偏倚风险评价为低、不确定、高 3 个偏倚风险等级。nRCT 研究根据干预性非随机研究偏倚风险评估工具(the risk of bias in non-randomized studies- of intervention, ROBINS-I)进行研究质量评估,从混杂偏倚、选择偏倚、干预分类偏倚、实施

偏倚、失访偏倚、测量偏倚及报告偏倚 7 个偏倚领域进行分析,将文献质量分为低偏倚风险(L)、中等偏倚风险(M)、高偏倚风险(H)、极高偏倚风险(S)及无相关信息(NI)5 级。

7 数据分析方法 用 R4.1.0 软件的 Meta 包进行 Meta 分析。单组分析使用有效率(proportion);两组分析使用风险比相对危险度(relative risk, RR)值及均值差(mean difference, MD);二者均使用 95% 可信区间(confidence intervals, CI)表示。采用 χ^2 检验进行各亚组结果间的异质性分析(以 $P<0.10$ 为检验水准)。当亚组内各研究之间纳入资料有足够相似性时(以 $P>0.10$ 为检验水准),则用固定效应模型合并分析;如亚组内各研究具有临床同质性,但出现统计学异质性,则用随机效应模型合并分析。当各研究存在临床异质性时,则进行敏感性分析及亚组探索分析。潜在的发表偏倚采用“倒漏斗”图形分析。

结 果

1 研究筛选流程(图 1,表 1) 初检纳入中

表 1 纳入研究的基本特征

研究编号	研究类型	诊断标准	例数 (T/C)	疗程 (m)	干预措施		疗效 指标
					试验组(T)	对照组(C)	
李璇等 2020 ^[5]	RCT	A2+B2+C	30/30	6	壮药贴敷+HAART 疗法	HAART 疗法	②
李育萍等 2020 ^[6]	nRCT	A4+B4+C	92/95	12	灵芝+HAART 疗法	HAART 疗法	①
苏琛等 2020 ^[7]	nRCT	A4+B4+C	62	12	培元胶囊	---	①②
蓝颐 2019 ^[8]	nRCT	A1+B2+C	46/23	3	艾灸+HAART 疗法	HAART 疗法	①②
戚庆飞等 2019 ^[9]	RCT	A3+B3+C	22/25	6	温肾健脾颗粒+HAART 疗法	温肾健脾颗粒模拟剂+HAART 疗法	①②
杨玉琪等 2019 ^[10]	nRCT	A4+B4+C	135	6	扶正抗毒丸/康爱保生丸+HAART 疗法	HAART 疗法	①②
罗向群等 2018 ^[11]	RCT	A3+B3+C	41/40	3	健脾益气膏方+HAART 疗法	HAART 疗法	②
赵权等 2018 ^[12]	RCT	A3+B3+C	31/31	3	自拟健脾祛湿方+HAART 疗法	HAART 疗法	②
刘颖等 2017 ^[13]	RCT	A3+B3+C	189/172	18	免疫 2 号颗粒+HAART 疗法	免疫 2 号颗粒模拟剂+HAART 疗法	①②
黎卫昌 2017 ^[14]	RCT	A5+B5+C	30/30	12	参灵扶正胶囊+HAART 疗法	HAART 疗法	①②
岑科等 2017 ^[15]	RCT	A3+B3+C	31/32	12	中药艾可清颗粒+HAART 疗法	HAART 疗法	①②
邹雯等 2017 ^[16]	RCT	A3+B3+C	23/21	12	免疫 2 号颗粒+HAART 疗法	免疫 2 号模拟剂+HAART 疗法	②
邹雯等 2017 ^[17]	RCT	A3+B3+C	23/23	12	免疫 2 号颗粒+HAART 疗法	免疫 2 号模拟剂+HAART 疗法	②
岑科 2017 ^[18]	RCT	A3+B3+C	30/35	18	中药颗粒+HAART	安慰剂+HAART 疗法	①②
刘俊等 2015 ^[19]	nRCT	A2+B2+C	17/30	6	中药免煎颗粒+HAART 疗法	克力芝	②
赵霞等 2014 ^[20]	nRCT	A2+B2+C	20	12	益气补肾方+HAART 疗法	---	①②
陆鹏等 2014 ^[21]	RCT	A2+B2+C	15/15	12	黄芪+HAART 疗法	HAART 疗法	②
刘震等 2013 ^[22]	RCT	A2+B2+C	116/117	6	免疫 2 号方+HAART 疗法	免疫 2 号方模拟剂+HAART 疗法	①②
方路等 2010 ^[23]	nRCT	A1+B1+C	21	6	康爱保生胶囊	---	①

注: T 为试验组; C 为对照组; A1 为 HAART 治疗时间 >6 个月; A2 为 HAART 治疗时间 >1 年; A3 为 1 年 <HAART 治疗时间 <2 年; A4 为 HAART 治疗时间 >2 年; A5 为 HAART 治疗时间 >36 个月; B1 为与基线值相比 CD4⁺T 淋巴细胞绝对计数上升 <50/mm³ 或低于基线值; B2 为 CD4⁺T 淋巴细胞计数 <300 个/μL; B3 为 CD4⁺T 淋巴细胞绝对计数 <200 cells/μL; B4 为 CD4⁺T 细胞计数升高 ≤300 个/μL 或增长未达基线的 30%; B5 为 80 个/mm³ <CD4⁺T 淋巴细胞绝对计数 <250 个/mm³; C 为血浆病毒载量在检测下限以下; ①为免疫重建有效率; ②为治疗前后 CD4⁺T 细胞计数; 自拟健脾祛湿方由党参、白术、茯苓、黄芪、淮山药、莲子、黄花倒水莲、十大功劳、薏苡仁、甘草组成; 免疫 2 号颗粒由黄芪、党参、灵芝、枸杞子等组成; 中药颗粒由灵芝、西洋参、黄芪、枸杞、党参等组成; 中药免煎颗粒由黄芪、附子、五味子等组成; 免疫 2 号方由西洋参、黄芪、地丁等组成

文文献 4 292 篇, 英文文献 2 419 篇, 查重后剩余 6 210 篇, 阅读题目和摘要后排除 6 126 篇, 84 篇文章依据全文进行二次筛选, 其中删除重复研究 7 篇, 非临床研究 23 篇, 系统综述 25 篇, 诊断标准不明确 9 篇, 数据不完整的 1 篇, 最终共纳入 19 项临床研究进入 Meta 分析。

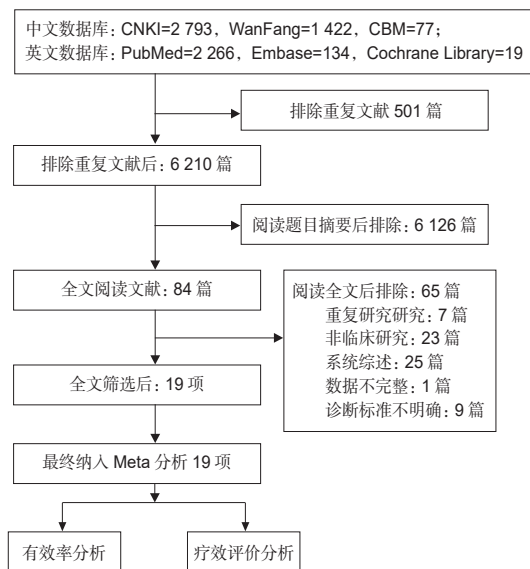


图 1 文献检索流程图

2 中医药干预免疫重建不良单组有效率的 Meta 分析 (图 2) 中医药干预艾滋病免疫重建不良单组有效率效果分析, 研究结果间存在异质性 ($I^2=88\%$, $P<0.01$) 说明纳入的研究异质性较大, 可能是由于治疗方案的差异较大引起的, 因此采用随机效应模型。中医药干预艾滋病免疫重建不良单组总有效率: 0.39 [95%CI (0.32, 0.46)], 同时 3 个月有效率为 0.24 [95%CI (0.17, 0.31)]; 6 个月有效率为 0.40 [95%CI (0.29, 0.53)]; 12 个月有效率为 0.48 [95%CI (0.36, 0.61)]; 18 个月有效率为 0.49 [95%CI (0.42, 0.56)]。

3 中医药干预与非中医药干预 AIDS 免疫重建不良效果分析

3.1 纳入 RCT 研究的方法学质量评价 (图 3) 共纳入 12 项 RCT^[5, 9-18, 21, 22], 其中有 8 项^[5, 9, 12-15, 16-18, 22]用了正确的随机方法, 其中 6 项^[9, 13, 16-18, 22]进行了隐藏, 其余研究未描述是否隐藏; 亦有 5 项研究^[9, 11, 15, 18, 22]描述存在脱落病例, 其余各研究的随机分组例数与进入统计分析例数一致; 其他偏倚均不清楚。

3.2 纳入 nRCT 研究的方法学质量评价 (表 2) 纳入 7 项 nRCT 研究, 其中 5 项研究^[7, 10, 19, 20, 23]的总体偏倚中等, 说明研究质量中等; 2 项研究^[6, 8]的总体偏倚较低, 说明研究质量较高。

3.3 两组干预 AIDS 免疫重建不良患者有效率

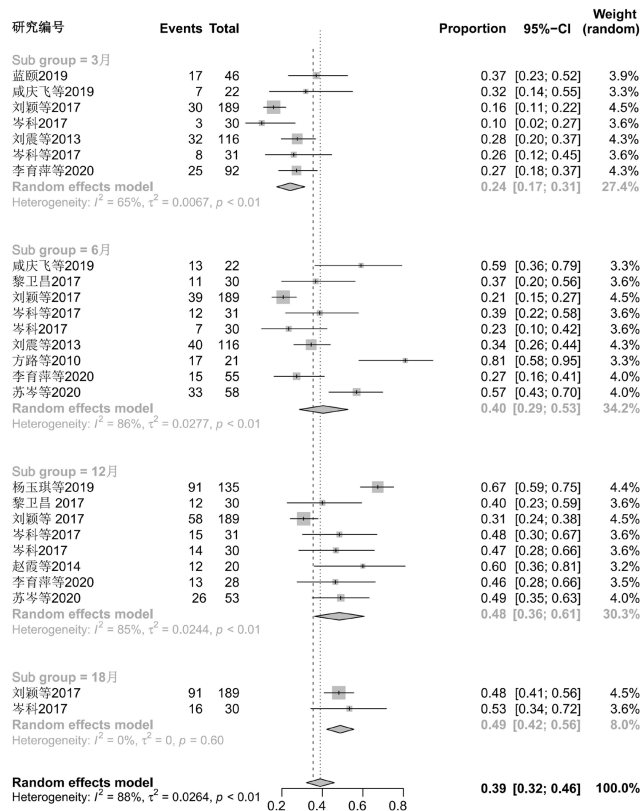
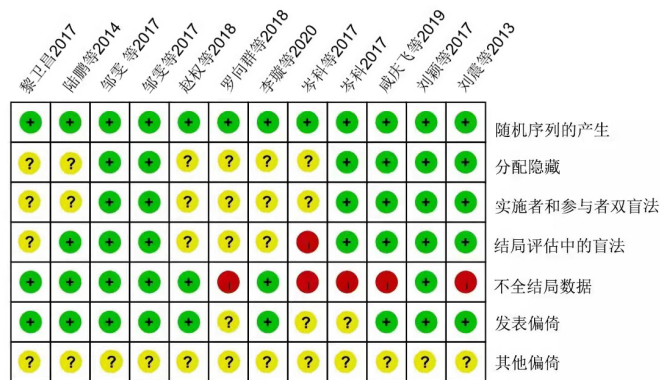


图 2 中医药干预艾滋病免疫重建不良单组有效率的 Meta 分析



注: 绿色代表低风险; 红色代表高风险; 黄色代表不清楚

图 3 纳入 RCT 研究的偏倚评价

表 2 nRCT 研究的偏倚评价

研究	ROBINS-1 偏倚领域							总体偏倚
	混杂偏倚	选择偏倚	干预分类偏倚	实施偏倚	失访偏倚	测量偏倚	报告偏倚	
李育萍等 ^[6] 2020	M	L	L	L	L	L	M	L
苏琛等 ^[7] 2020	L	L	M	M	M	L	M	M
蓝颐 ^[9] 2019	L	L	L	L	L	L	L	L
杨玉琪等 ^[10] 2019	L	L	M	L	L	L	M	M
刘俊等 ^[19] 2015	M	M	L	L	L	L	M	M
赵霞等 ^[20] 2014	M	L	L	L	L	M	M	M
方路等 ^[23] 2010	M	L	L	L	L	M	M	M

效果的 Meta 分析 (图 4) 两组研究中医药干预与非中医药干预 AIDS 免疫重建不良患者有效率效果的分析, 研究结果间具有同质性 ($I^2 < 50\%$), 故采用固定效应模型分析。两组有效率的 RR 值 = 1.62 [95%CI (1.37, 1.91)], 3 个月时 RR=1.39 [95%CI (1.04, 1.86)]; 6 个月时 RR=1.61 [95%CI (0.93, 2.80)]; 12 个月时 RR=2.02 [95%CI (1.43, 2.85)]; 18 个月时 RR=1.87 [95%CI (1.00, 3.48)]。

3.3 两组干预 AIDS 免疫重建不良者后 CD4⁺T 细胞效果的 Meta 分析 (图 5) 两组干预艾滋病免疫重建不良者后 CD4⁺T 细胞效果分析, 研究结果间存在异质性 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.01$), 故采用随机效应模型分析 CD4⁺T 的效果。两组干预艾滋病免疫重建不良患者后 CD4⁺T 细胞合并总效应量 MD = 25.44, [95%CI (19.31, 31.57)], $P < 0.01$, 差异有统计学意义。3 个月时 MD = 20.22 [95%CI (14.31, 26.13)]; 6 个月时 MD = 21.80 [95%CI (3.77, 39.82)]; 12 个

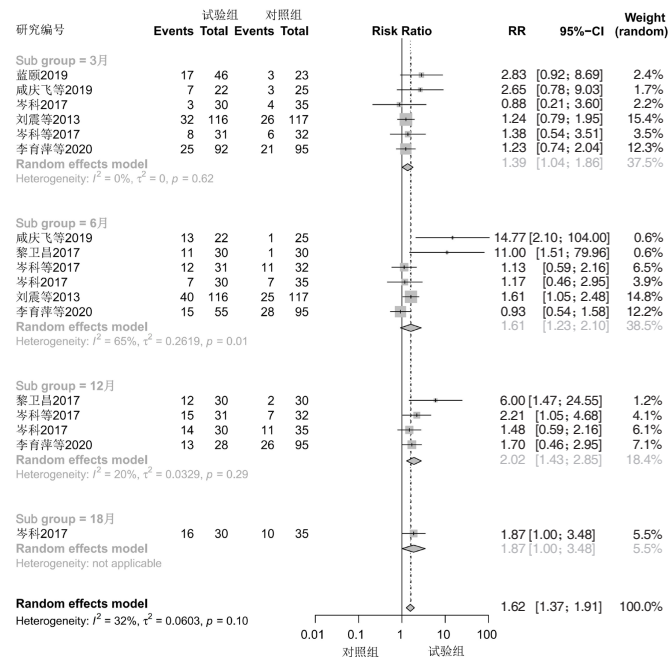


图 4 两组干预有效率 Meta 分析

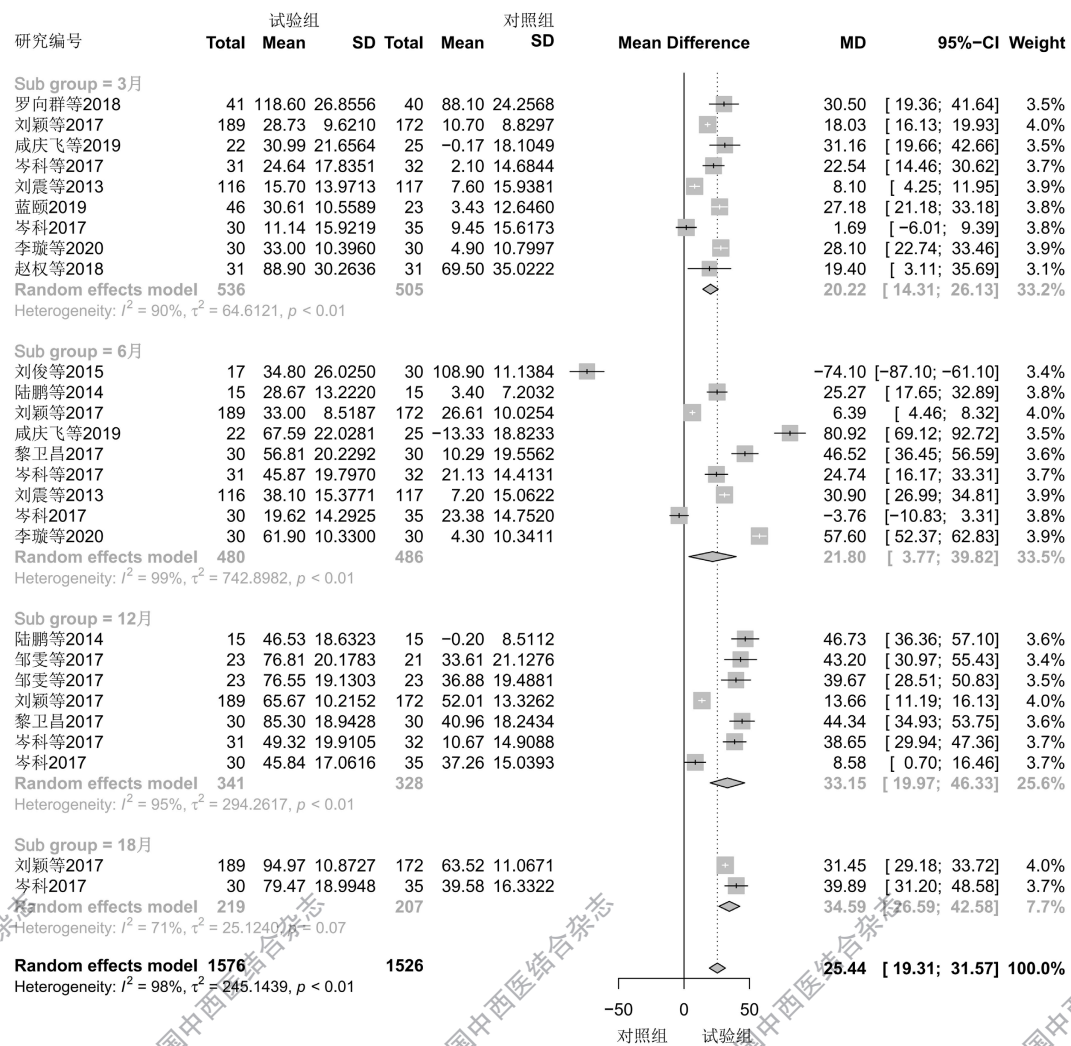


图 5 两组干预后 CD4 效果的 Meta 分析

月时 $MD=33.15$ [95%CI (19.97, 46.33)]; 18 个月时 $MD=34.59$ [95%CI (26.59, 42.58)]。

3.4 敏感性分析 对纳入的 12 项 RCT 按治疗时间所做 3、6、12 个月的敏感性分析, Meta 分析结果显示各月份删除各研究之后, 3 月 MD 值 20.22, 6 月 MD 值 21.8, 12 月 MD 值 33.15 整体较接近总效应线都比较稳定, 结果显示本评价结果较稳定。

4 潜在发表偏倚 (图 6~8) 以上述 3 个 Meta 分析结果做倒漏斗图分析, 结果显示: 散点在倒置的漏斗图中分布左右不对称, 提示纳入研究存在发表偏倚的可能性, 这可能与纳入的研究方法学质量偏低、大多为小样本的研究等有关。

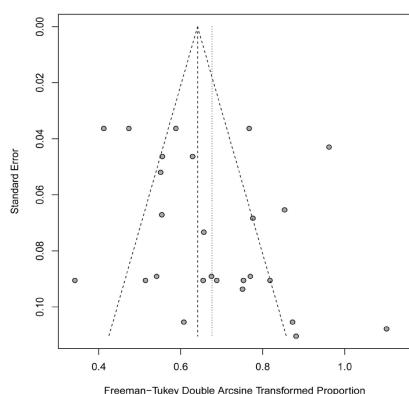


图 6 单组有效率的漏斗图

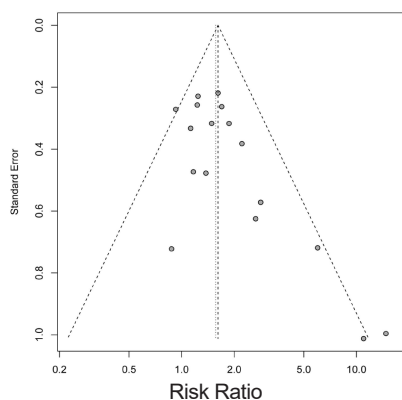


图 7 两组干预有效率效果漏斗图

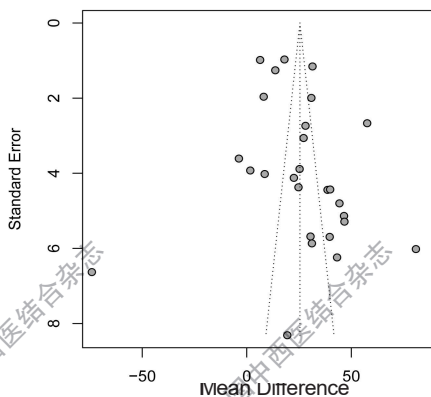


图 8 两组干预后 CD4 效果漏斗图

讨 论

目前中国 AIDS 诊疗指南中对 AIDS 免疫功能重建不良无明确的定义, 其诊断标准差异较大, 李璇等^[5]将 HIV/AIDS 患者接受 HAART 治疗时间大于 1 年后, $CD4^+T$ 淋巴细胞计数 <300 个/ μL , 并且血浆 HIV 病毒载量低于检测限以下, 定义为免疫重建不良; 咸庆飞等^[9]将接受 HAART 治疗时间满 1 年且不超过 2 年, $CD4^+T$ 淋巴细胞绝对计数 <200 cells/ μL , 或者接受 HAART 治疗时间大于 2 年后, $CD4^+T$ 淋巴细胞计数 <350 个/ μL , 且血浆 HIV 病毒载量低于检测限以下, 定义为免疫重建不良; 苏岑等^[7]将接受 HAART 治疗时间至少 2 年, 血浆 HIV 病毒载量低于检测限以下至少 18 个月, $CD4^+T$ 淋巴细胞计数 ≤ 350 个/ μL 或在治疗基线的基础上增长 $<20\%$, 定义为免疫重建不良; 2013 年美国健康和人类服务部 (Department of Health and Human Services, DHHS) 的 AIDS 治疗指南指出, AIDS 患者经 4~7 年 HAART 治疗后, $CD4^+T$ 淋巴细胞计数仍未达到 350 个/ μL 或 500 个/ μL 可认为是免疫重建不良^[24-26]。因而, 本研究也不能给出明确的定义标准, 急需免疫重建不良诊疗指南的制定。

中医药对治疗 AIDS 免疫重建不良有较好的疗效, 但是这些研究对其干预效果的评价标准存在较大差异, 因此无法得出中医药治疗 AIDS 免疫重建不良效果的较为客观的评价。如黎卫昌^[14]将中医药干预 HAART 后免疫重建不良患者 12 个月后 $CD4^+T$ 淋巴细胞计数升高 $\geq 30\%$ 或 50 个/ mm^3 并保持稳定称为治疗有效; 刘颖等^[13]将中医药干预 HAART 后免疫重建不良患者 72 周后, $CD4^+T$ 淋巴细胞计数升高 ≥ 50 个/ μL 称为治疗有效。

AIDS 免疫功能重建不良主要是以免疫功能缺陷为特点的状态, 患者抵抗力下降, 处于易感状态。《黄帝内经》云: “正气存内, 邪不可干; 邪之所凑, 其气必虚。” 正气不足是疾病发生的内在根据。中医学所称的 “正气” 即相当于现代医学的 “免疫功能”, 正气调节气血阴阳平衡、保护机体相当于现代医学的免疫功能重建^[27], 正气虚弱则无力调节气血阴阳平衡, 随着疾病进展易导致免疫重建不良。中医干预必先固护正气, 而肾为先天之本, 是免疫功能的发源地; 脾为后天之本, 为机体免疫提供物质基础; 肺主气, 是机体免疫功能的主要参与者, 脾、肺、肾功能直接影响人体正气的盛衰与免疫功能的强弱, 补虚主要以补脾、肺、肾功能为主, 其他脏腑为辅, 结合祛

湿、化痰等治疗,方可达到较好疗效^[28]。苏琛等^[7]使用培元胶囊治疗 62 例 AIDS 免疫重建不良患者 1 年后,治疗有效率 41.9% (26/62),取得较好的疗效;咸庆飞等^[9]使用随机对照研究观察温肾健脾颗粒对 AIDS 免疫重建不良患者的影响,结果治疗 6 个月后 CD4⁺T 淋巴细胞计数与基线相比治疗组与对照组相比差异有统计学意义 ($P<0.05$),且治疗组治疗有效率为 59.1% (13/22),与对照组相比差异有统计学意义。

单组中医药干预 AIDS 免疫重建不良患者后有效率的 Meta 分析结果显示中医药干预 AIDS 免疫重建不良有一定的有效率 (39%),但是使用中医药干预的效果同一研究在不同的干预疗程、不同研究在同一干预疗程存在差异。如在单组中医药干预的有效率分析时,岑科^[18]采用随机对照研究使用中药颗粒剂与其模拟剂对 HAART 后 AIDS 免疫重建不良患者进行干预,其中治疗组 30 例,对照组 35 例,治疗 3 个月时有效率为 10% (3/30),6 个月时有效率 23% (7/30),12 个月时有效率 46.7% (14/30),18 个月时有效率 53.3% (16/30),随着疗程延长其治疗的有效率逐渐提高。方路等^[23]对 21 例免疫重建不良患者使用康爱保生胶囊进行干预,比较治疗前后的有效率,结果治疗 6 个月后有有效率 81.0% (17/21) 与同期其他中医药干预措施相比治疗有效率较高。造成以上差异的原因与研究中所选总样本量的差异、所选病例基线 CD4⁺T 细胞的计数差异、干预措施中药组方的差异、治疗有效的评判标准差异有关,例如在总样本量的比较上,方路等^[23]研究中总样本量仅有 21 例,远少于同期刘颖等^[13] (361 例)、刘震等^[22] (233 例)、李育萍等^[6] (187 例)的总样本量。但本研究的结论还需更多相关临床研究的开展以提供更好的循证医学证据。

两组干预 AIDS 免疫重建不良患者后有效率的 Meta 分析结果显示与非中医干预措施相比,中医药干预在治疗艾滋病免疫重建不良患者的有效率方面及提高患者的 CD4⁺T 淋巴细胞数量方面有优势,且随着干预疗程的延长其干预效果越好。如在纳入研究的所有疗程中咸庆飞等^[9] [中医药干预与非中医药干预的 $RR=14.77$, 95%CI (2.10, 104.00)]、黎卫昌等^[14] [中医药干预与非中医药干预的 $RR=11.00$, 95%CI (1.51, 79.96)] 在治疗 6 个月时与对照组相比中医药干预组的治疗有效率的效果好。在治疗后 CD4⁺T 效果方面,在纳入研究的所有疗程中咸庆飞等^[9] [治疗后 CD4⁺T 细胞效果 $MD=80.92$, 95%CI (69.12, 92.72)]、黎卫昌^[14] [治疗后 CD4⁺T 细胞效果 $MD=46.52$, 95%CI (36.45,

56.59)] 的疗后 CD4⁺T 细胞效果较好。黎卫昌^[14]使用的参灵扶正胶囊 (党参、黄芪、白术、绞股蓝、黑蚂蚁、灵芝等)、咸庆飞等^[9]使用的温肾健脾颗粒 (巴戟天、菟丝子、五味子、生晒参、炒白术等) 都由四君子汤加减而成,益气健脾,使气血化生有源,为机体提供免疫物质基础。现代研究表明黄芪有增强机体免疫功能的作用^[29];白术多糖在一定的浓度范围内能单独激活或协同促进正常小鼠淋巴细胞转化,并明显提高 IL-2 分泌的水平^[30];绞股蓝其总皂甙有提高细胞免疫功能的作用^[31];黑蚂蚁具有增强白细胞介素-2 的作用^[32];灵芝含有多种生理活性物质,能够调节和增强人体免疫力^[33];巴戟天多糖可促进体液免疫和细胞免疫,调整免疫功能^[34]。因此本研究认为四君子汤加减更多调节免疫中药组成的制剂值得进一步用大样本、多中心、长疗程的临床研究寻求更多的循证医学证据以服务于 AIDS 免疫重建不良的防治工作。

本 Meta 回顾了中医药治疗 AIDS 免疫重建不良临床研究的现状,发现近年的相关研究存在诸多问题:(1)对 AIDS 免疫重建不良的诊断标准尚无统一的标准,研究的诊断标准存在较大差异;(2)对中医药干预措施的临床疗效判定尚无统一的标准,各研究间干预后的疗效无法直接对比;(3)大多数研究的观察指标较少,无法全面的评价其干预效果;(4)研究疗程不够长,无法反映中医药干预的长期效果如何;(5)研究所选取的总样本量较少;(6)在研究设计的方法学上这些研究设计遵循标准的程度不足,研究设计缺陷较明显,特别是正确的随机、盲法使用率较低,及试验报告的不规范等。因此针对这些问题,急需制定一套统一的 AIDS 免疫重建不良诊疗指南以指导临床研究工作。在循证医学时代,中医药、中西医结合的临床科研还需要在研究设计方面进一步努力与提高。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Marziali M, De Santis W, Carello R, et al. T-cell homeostasis alteration in HIV-1 infected subjects with low CD4 T-cell count despite undetectable virus load during HAART[J]. AIDS, 2006, 20 (16): 2033-2041.
- [2] Li T, Wu N, Dai Y, et al. Reduced thymic output is a major mechanism of immune reconstitution failure in HIV-infected patients after long-term antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53 (9): 944-951.
- [3] 胡水秀,黄葵,韦秀柏,等.艾滋病高效抗反转录病

- 毒治疗 5 年免疫学效果评价 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (10): 2165-2168.
- [4] 石学峰, 边学峰, 王伟庆, 等. 艾滋病中医药防治现状及相关政策 [J]. 中国全科医学, 2015, 18 (2): 127-131.
- [5] 李璇, 黄婷, 文彬, 等. 壮药穴位贴敷配合 HAART 对 30 例老年艾滋病免疫重建不良病人疗效分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26 (7): 753-756.
- [6] 李育萍, 许琪华, 陈思言, 等. 92 例灵芝联合高效抗反转录病毒治疗 HIV/AIDS 病人免疫重建不良的回顾性研究 [J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26 (2): 120-124.
- [7] 苏琛, 彭鑫, 刘晶晶. 培元胶囊联合 HAART 对艾滋病免疫重建不良的临床观察 [J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26 (1): 19-22.
- [8] 蓝怡. 艾灸对 69 例艾滋病患者 HAART 后免疫重建功能影响的临床研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [9] 戚庆飞, 刘颖, 邹雯, 等. 温肾健脾颗粒对 HAART 后免疫重建不全艾滋病患者 T 淋巴细胞亚群的作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 25 (10): 1391-1392, 1455.
- [10] 杨玉琪, 赵权, 徐奎, 等. 中西医结合治疗对艾滋病免疫重建不全者 CD4⁺T 淋巴细胞影响 [J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25 (7): 680-682, 712.
- [11] 罗向群, 赵权, 徐奎, 等. 健脾益气膏方联合 HAART 促进气虚型免疫重建不良艾滋病患者免疫重建的临床研究 [J]. 大众科技, 2018, 20 (8): 62-64.
- [12] 赵权, 罗向群, 徐奎, 等. 自拟健脾益气方联合 HAART 促进脾虚湿盛型免疫重建不良艾滋病患者免疫重建的临床研究 [J]. 中医临床研究, 2018, 10 (30): 102-105.
- [13] 刘颖, 王健, 邹雯, 等. 免疫 2 号颗粒对 HAART 后免疫重建不全艾滋病患者 CD4⁺ 淋巴细胞计数的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58 (1): 34-37.
- [14] 黎卫昌. 参灵扶正胶囊对艾滋病患者 HAART 治疗后免疫功能重建不全的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17 (56): 19-20.
- [15] 岑科, 符林春, 谭行华, 等. 艾可清颗粒联合 HAART 对免疫重建不良的 HIV/AIDS 病人 CD4⁺T 淋巴细胞水平的影响 [J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23 (8): 688-690.
- [16] 邹雯, 王健, 刘颖, 等. 中药联合高效抗逆转录病毒疗法对艾滋病免疫重建不全患者 IL-2 及 IL-10mRNA 水平的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23 (6): 824-825, 836.
- [17] 邹雯, 王健, 刘颖, 等. 中药联合 HAART 治疗对艾滋病免疫功能重建不全患者 TLR 相关基因 mRNA 水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32 (12): 5672-5674.
- [18] 岑科. 益气培元法对 HAART 后 HIV/AIDS 免疫重建不良患者 T 淋巴细胞亚群的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [19] 刘俊, 汪亚玲, 白劲松, 等. 原方案加中药对比换用克力芝改善 HAART 后免疫重建不良的临床研究 [J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21 (8): 654-655, 694.
- [20] 赵霞, 谢正兰, 李铁. 加用益气补肾方对艾滋病免疫重建不全患者免疫功能的影响 [J]. 广西中医药, 2014, 37 (3): 36-38.
- [21] 陆鹏, 莫让辉, 梁柱石. 黄芪对免疫无应答艾滋病患者 CD4⁺T 淋巴细胞数的影响 [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2014, 8 (2): 108-110.
- [22] 刘震, 王阶, 林洪生, 等. 中药免疫 2 号方对艾滋病患者免疫重建的研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38 (15): 2458-2462.
- [23] 方路, 段呈玉, 王莉, 等. HAART 治疗中免疫功能恢复不完全者的中医药干预 [J]. 中国艾滋病性病, 2010, 16 (3): 229-230, 242.
- [24] Soriano V. Update of the DHHS Antiretroviral treatment guidelines [J]. AIDS Rev, 2014, 16 (2): 117-118.
- [25] Moore RD, Keruly JC. CD4⁺ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 (3): 441-446.
- [26] Garcia F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4⁺T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4⁺T-cell count [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2004, 36 (2): 702-713.
- [27] 刘辉. 中医正气与西医免疫两种理论可以相辅相成 [J]. 辽宁中医学院学报, 1999, 1 (4): 11.
- [28] 任保印. 浅述脾肾与正气及免疫调节的关系 [J]. 陕西中医, 2008, 29 (7): 847-849.
- [29] 秦书敏, 林静瑜, 黄可儿. 黄芪的免疫调节作用研究概述 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35 (3): 699-702.
- [30] 杨颖, 魏梦昕, 伍耀业, 等. 白术多糖提取分离、化学组成和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52 (2): 578-584.
- [31] 鲍凤霞, 陶玲雪, 章海燕. 绞股蓝有效成分的药理作用研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37 (1): 11-17.
- [32] 杨志欣, 刘慧, 许贵军, 等. 黑蚂蚁的化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国药房, 2020, 31 (9): 1148-1152.
- [33] 王兰芳. 芝芪康艾颗粒的制剂工艺、质量标准、初步安全性和药效研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2019.
- [34] 赵辉, 梁惠宾. 巴戟天对人体及小鼠淋巴细胞增殖的影响 [J]. 中医杂志, 2002, 43 (1): 57-58.

(收稿: 2020-12-15 在线: 2022-06-08)

责任编辑: 汤静