

复方黄芪颗粒治疗 HIV 感染者 24 周的疗效和安全性评价

刘 猛¹, 郑煜煌¹, 周华英¹, 何 艳¹, 袁宏丽¹, 刘 纯¹, 谌 资¹, 李 瑛², 周国强², 李 谨¹

(1 中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011; 2 长沙市第一人民医院, 湖南 长沙 410005)

[摘要] **目的** 在中国中医药研究院的新药开发研究工作基础上, 对未经抗病毒治疗的人免疫缺陷病毒(HIV)感染者进行 24 周口服中药复方黄芪颗粒治疗, 初步评价其有效性和安全性。**方法** 22 例 HIV 感染者服用复方黄芪颗粒治疗 24 周, 于 0、24 周检测 HIV RNA 病毒载量, 0、8、24 周检测 CD4⁺、CD8⁺ 细胞及细胞因子, 0、8、16、24 周记录临床症状积分以及血常规、肝肾功能等实验室指标, 同时记录治疗期间发生的不良事件。**结果** 治疗 24 周, CD4⁺ 细胞数较基线值(0 周)平均上升 22/ μ L($t = 2.08, P = 0.03$); 细胞因子白细胞介素(IL)-2 和干扰素(IFN)- γ 较基线值分别平均上升 7.29 pg/mL 和 3.82 pg/mL(分别 $t = 3.46, P = 0.00; t = 5.94, P = 0.00$), IL-4 下降 3.71 pg/mL($t = 8.18, P = 0.00$); HIV RNA 较基线值平均下降 0.40 lg 拷贝/mL($t = 2.65, P = 0.02$); 体重上升 >2 kg 者 6 例, 增减未超过 2 kg 者 10 例, 患者体重评分有效率 72.73%; 血常规、肝肾功能等结果均在正常范围内; 未观察到不良事件。**结论** 中药复方黄芪颗粒可提高 HIV 感染者 CD4⁺ 细胞数, 对 HIV 复制有一定抑制作用, 具有一定免疫调节作用; 可以显著改善 HIV 感染者的临床症状, 使患者体重增加, 无明显毒副作用。

[关键词] 艾滋病; 复方黄芪颗粒; HIV 感染; 中药; 安全性; 治疗效果

[中图分类号] R512.91 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2009)01-0021-04

Evaluation of the curative efficacy and safety of compound astragalus mongholicus granule in patients infected with HIV

LIU Meng¹, ZHENG Yu-huang¹, ZHOU Hua-ying¹, HE Yan¹, YUAN Hong-li¹, LIU Chun¹, CHEN Zi¹, LI Ying², ZHOU Guo-qiang², LI Jin¹ (The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 2 The First Hospital of Changsha, Changsha 410005, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the preliminary efficacy and safety of compound astragalus mongholicus granule in the 24-week treatment of patients infected with HIV. **Methods** Twenty-two patients infected with HIV received an oral administration of compound astragalus mongholicus granule for 24 weeks. HIV RNA were detected at week 0 and week 24; CD4⁺, CD8⁺ cell counts and levels of cytokines (IL-2, IL-4, IFN- γ) were examined at week 0, week 8 and week 24. Clinic symptoms, blood routine examination, liver and renal function and adverse events were recorded at week 0, 8, 16 and 24, respectively. **Results** The CD4⁺ cell counts increased 22 cell/ μ L ($t = 2.08, P = 0.03$) when compared with the baseline. IL-2 and IFN- γ increased 7.29pg/mL and 3.82pg/mL respectively ($t = 3.46, P = 0.00; t = 5.94, P = 0.00$), while IL-4 reduced 3.71pg/mL($t = 8.18, P = 0.00$); HIV RNA decreased 0.40 lg copy/mL($t = 2.65, P = 0.02$); 6 patients gained weight of more than 2 kg, 10 patients gained weight of no more than 2 kg. The results of blood routine examination, liver and renal function were normal. No obvious adverse events were observed. **Conclusion** Compound astragalus mongholicus granule can increase the number of CD4⁺ cells in patients infected with HIV, inhibit HIV replication and with immune regulation function to a certain extent. It can also improve HIV infection symptoms and gain the patients' weight. No obvious side effects were observed in this clinical trial.

[Key words] human immunodeficiency virus; compound astragalus mongholicus granule; HIV infection; Chinese medicinal herb; safety; curative efficacy

[Chin Infect Control, 2009, 8(1): 21-24]

[收稿日期] 2008-07-10

[作者简介] 刘猛(1982-), 男(汉族), 湖南省衡阳市人, 博士研究生, 主要从事艾滋病临床研究。

[通讯作者] 郑煜煌 E-mail: yhzhyz2006@yahoo.com.cn

当前艾滋病严重地威胁着我国人民的健康和生命。高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 能有效地抑制人免疫缺陷病毒 (HIV) 的复制, 延缓病情和减少并发症, 但是部分接受治疗者可能出现病毒耐药, 并不得不忍受药物的毒副作用^[1]。大多数 CD4⁺ 细胞 > 200/ μ L 的无症状 HIV 感染者暂不需进行抗逆转录病毒治疗, 但如何延缓患者病情的发展, 提高其免疫力, 改善临床症状等值得我们探索。我国广大患者对中医药能够接受, 依从性好等优点为中医药治疗艾滋病奠定了较好的基础。某些中药提取物及其组分具有增强免疫功能和抑制病毒的作用, 已被国内外文献证实^[2], 有足够的理论依据。本研究予 22 例 HIV 感染/获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 患者口服中药复方黄芪颗粒 24 周, 以评价其治疗 HIV/AIDS 的有效性和安全性, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 病例选择 22 例患者为 2006 年 4—12 月中南大学湘雅二医院艾滋病专科门诊就诊患者, 均为 HIV 抗体试验确认阳性; 平均年龄 (33.64 ± 8.87) 岁 (18~55 岁); 男性 9 例, 女性 13 例; CD4⁺ 细胞计数 250~500/ μ L, HIV 载量 > 2 000 拷贝/mL, 均签署知情同意书。排除妊娠或哺乳期妇女、肝肾功能异常者、接受过抗 HIV 治疗者、吸毒或正接受戒毒治疗者、患有严重精神及神经系统疾病者、不能终止酗酒者。

1.2 试验药物及服药方法 复方黄芪颗粒主要成分为: 黄芪、人参、当归、枸杞子、甘草等, 规格: 5g/袋; 用药方法: 口服, 3 次/d, 每次 1 袋 (温水冲服); 由中国中医研究院中医基础理论研究所、上海炎帝生物科技有限公司共同研制, 委托上海秀龙中药有限公司生产加工, 批号: 051105。受试者接受 24 周的口服治疗, 忌食生冷辛辣食物。每次回访清点患者所服药品以判断服药的依从性。退出标准: 服用率 < 80% 或 > 120%。

1.3 主要仪器与试剂

1.3.1 主要仪器 FACS Calibur 流式细胞仪 (美国 BD 公司), Gene Amp 5700 基因扩增仪 (美国 PE 公司), 酶标分析仪 (芬兰 Labsystems Dragon)。

1.3.2 主要试剂 HIV 核酸扩增荧光定量检测试剂盒 (深圳市 PG 生物工程公司), APC-CD4、PE-CD8、FITC-CD3、PerCP-CD45 单克隆抗体

(美国 BD 公司), 白细胞介素 (IL)-2、IL-4、干扰素 (IFN)- γ 酶联免疫检测试剂盒 (深圳晶美公司)。

1.4 临床观察指标

1.4.1 HIV RNA 载量检测 分别在治疗的第 0、24 周各检测 1 次 HIV RNA 载量, CD4⁺、CD8⁺ 细胞计数检测及血清 IL-2、IL-4、IFN- γ 分别在治疗第 0、8、24 周各检测 1 次。

1.4.2 症状与体征 包括乏力、食欲减退、脱发、发热、腹泻、皮疹和淋巴结大, 分别在治疗 0、8、16、24 周回访时记录, 并根据该项表现的无、轻、中、重分别给予 0、1、2、3 分的评分。

1.4.3 实验室检查 血常规、肝肾功能和血糖以及体重均在治疗 0、8、16、24 周各测 1 次。尿常规、大便常规、心电图和胸部 X 片在治疗阶段的第 0 周和 24 周各检测 1 次。

1.5 有效性与安全性评价

1.5.1 有效性评价 病毒载量: 以 HIV RNA 拷贝数降低 ≥ 0.5 lg/mL、降低 < 0.5 lg/mL 或上升 < 0.5 lg/mL、上升 ≥ 0.5 lg/mL 分别判定为有效、稳定、无效。免疫功能重建: 以 CD4⁺ 细胞计数上升 ≥ 50 / μ L、上升 < 50/ μ L 或下降 ≤ 50 / μ L、下降 > 50/ μ L 分别判定为稳定、有效、无效。免疫调节: 治疗后比治疗前 IL-2 和 IFN- γ 水平明显增加, IL-4 水平明显下降。临床症状: 以总积分下降 $\geq 2/3$ 、下降 $\geq 1/3$ 而 < 2/3、下降 < 1/3 分别判定为显效、有效、无效。体重变化: 治疗 24 周比 0 周增加 2 kg 以上为增加, 减少 2 kg 以上为降低, 增减不足 2 kg 为稳定。

1.5.2 安全性评价 临床安全性评估: 回访时通过患者自述或医生的观察和询问, 了解服药期间各种不良事件情况。实验室安全性评估: 在治疗过程中定期进行血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能和血糖测定, 并进行心电图和胸部 X 片检查。

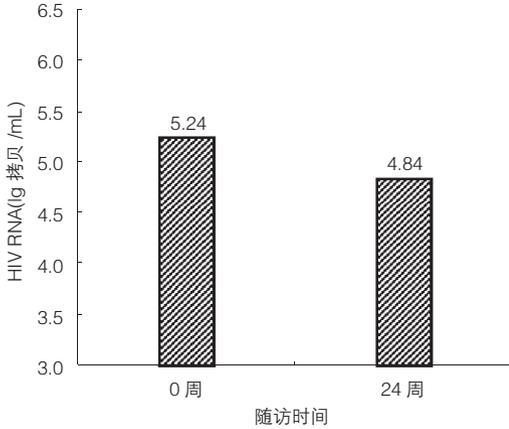
1.6 不良事件 受试者在 24 周治疗过程中发生的任何不利医疗事件, 无论与实验药物是否有因果关系, 均判定为不良事件。根据对患者正常脏器功能影响的严重程度, 将不良事件判定为: 轻度 (不影响), 中度 (一定程度影响), 重度 (明显影响)。

1.7 统计方法 实验结果均采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析, 得到的样本均数以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 应用成组设计的多样本均数比较的 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 作为判断显著性差异的标准。有效率为 (显效 + 有效)/样本例数, 或 (有效 + 稳定)/样本例数。

2 结果

2.1 有效性评价

2.1.1 HIV 载量及免疫重建效果判定 22 例患者 HIV RNA 平均拷贝数在治疗 24 周时由 (5.24 ± 0.80) lg 拷贝/mL 下降至 (4.84 ± 0.31) lg 拷贝/mL



($t = 2.65, P = 0.02$), 而 CD4 + 淋巴细胞则由 $(314 \pm 92) / \mu\text{L}$ 、 $(307 \pm 120) / \mu\text{L}$ 最后上升至 $(336 \pm 135) / \mu\text{L}$ ($t = 2.08, P = 0.03$)。见图 1 与表 1。

2.1.2 临床症状评分 治疗 24 周临床症状评分见表 1。体重上升 > 2 kg 者 6 例, 下降 > 2 kg 者 6 例, 增减未超过 2 kg 者 10 例。

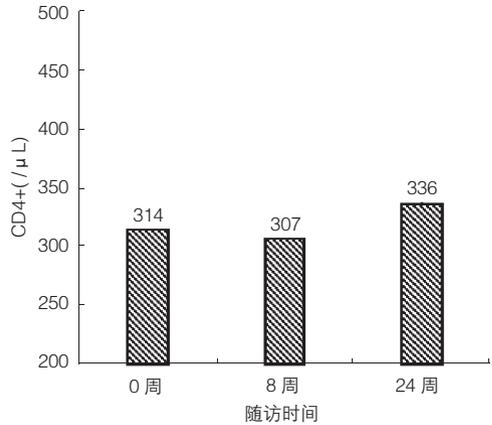


图 1 复方黄芪颗粒治疗 24 周病毒载量和淋巴细胞亚群的变化

Figure 1 Change in viral loading and lymphocyte subpopulation after 24-week treatment of compound astragalus mongholicus

表 1 复方黄芪颗粒治疗 24 周的综合评分

Table 1 Comprehensive score of 24-week treatment of compound astragalus mongholicus

项目	显效/有效 (例)	有效/稳定 (例)	无效(例)	总有效率 (%)
HIV 载量	4	10	8	63.64
CD4+ 细胞计数	5	7	10	54.55
临床症状总积分	5	7	10	54.55
体重	6	10	6	72.73

2.1.3 淋巴因子水平 治疗第 0、8、24 周的检测结果显示, IL-2 和 IFN- γ 水平在治疗中逐渐上升(分别 $t = 3.46, P = 0.00; t = 5.94, P = 0.00$), IL-4 水平逐渐下降($t = 8.18, P = 0.00$), 见表 2。

表 2 复方黄芪颗粒治疗 24 周 IL-2、IL-4、IFN- γ 的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Change in levels of IL-2, IL-4 and IFN- γ after 24-week treatment of compound astragalus mongholicus ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗 0 周	治疗 8 周	治疗 24 周
IL-2 (pg/mL)	24.24 \pm 5.26	28.15 \pm 5.73	31.53 \pm 4.86
IFN- γ (pg/mL)	6.01 \pm 2.83	7.08 \pm 2.35	9.83 \pm 2.73
IL-4 (pg/mL)	10.16 \pm 1.42	9.38 \pm 1.66	6.45 \pm 2.70

各指标在治疗 8 周及 24 周时与基线值比较, 均 $P < 0.05$

2.2 安全性评价 治疗过程中, 22 例患者第 0、8、

24 周的血常规及肝肾功能等指标均在正常参考值范围内。不良事件: 2 例患者分别于治疗第 8 周、16 周时出现轻度皮疹, 未作特殊处理, 数天后消失; 1 例患者治疗 16 周时报告因“感冒”出现发热、咳嗽, 3 d 后自愈。无严重不良事件发生。

3 讨论

目前最为迅速有效的抗 HIV 治疗方案为 HAART 疗法, 可以较快地使病毒载量降低乃至检测不出的水平。但是毒副作用较常见, 亦较重, 常有头痛、肌痛、恶心、呕吐、腹泻、贫血, 并可能发生血脂升高、胰腺炎、皮疹和肝功能损害等, 从而引起依从性下降或停药而影响抗病毒治疗效果^[3-4]。此外, 随着抗逆转录病毒治疗时间的延长, 耐药性不断出现亦成为 HAART 疗法日益需要解决的问题^[5]。国内外临床实践的经验提示, 作为我国传统医学的中医药在 HIV/AIDS 的治疗方面拥有其独特优势: 可以明显改善和减轻患者症状, 提高部分患者的免疫功能, 减少抗病毒药引起的某些毒副作用, 提高患者抗病毒治疗的依从性等。并且费用低廉, 未发现明显不良反应, 尤其是对无症状 HIV 感染者, 中医药在病程早期即可开展治疗, 延缓疾病的发展, 丰富

了我国艾滋病临床治疗的手段。目前,中医药治疗艾滋病正倍受临床研究者的关注。

3.1 改善免疫功能作用 本研究用复方黄芪颗粒治疗 22 例 HIV 感染者的结果显示,治疗 8、24 周时 CD4+ 细胞数较基线值上升,且差异有显著性($P = 0.03$);治疗结束时的免疫功能评价,有效率为 54.55%。HIV 载量在治疗 24 周时较治疗前明显下降($P = 0.02$),有效率 63.64%。但病毒载量下降速度远不及 HAART 治疗,这也说明了中药治疗的局限性。

3.2 调节 Th1/Th2 细胞因子的失衡 研究表明^[6],HIV 感染者存在 Th1 细胞因子(IL-2、IFN- γ)表达水平降低,Th2 细胞因子(IL-4、IL-10)表达水平上升的趋势;随着病情继续发展,Th2 细胞呈现优势状态,导致病情的进一步恶化。调节 Th1/Th2 细胞因子的失衡已证实可以用于改善艾滋病患者的免疫功能^[7-8]。多项临床对照研究结果表明^[9-10],HAART 疗法和免疫调节药物的共同应用比单独应用 HAART 效果更好,能使患者 CD4+ T 细胞数量和功能恢复到更高水平,部分恢复 HIV 特异性的 CD8 T 细胞功能。国外使用 IL-2 治疗艾滋病,发现能明显增加感染者的 CD4+ 细胞数量,并已经获得较好效果^[11]。复方黄芪颗粒中的黄芪、人参等中药具有提高免疫功能的作用。本研究发现,经过治疗 24 周后,22 例患者第 0、8、24 周的 IL-2 及 IFN- γ 较基线值均显著升高(均 $P = 0.00$),IL-4 则与基线值相比呈下降趋势($P = 0.00$),提示复方黄芪颗粒有可能通过影响 Th1/Th2 细胞因子之间的平衡,调节机体免疫反应,从而提升 CD4+ 细胞。

3.3 改善临床症状作用 本研究通过治疗 24 周临床症状总积分分析,复方黄芪颗粒在改善临床症状方面效果明显,总有效率为 54.55%。消瘦是 HIV 感染者病情进展的表现,本研究在治疗 24 周时,患者体重评分有效率为 72.73%,反映了患者病情基本稳定。同时治疗中可以发现,复方黄芪颗粒无明显毒副作用。

3.4 实验室指标 本研究中,22 例患者在治疗第 0、8、24 周的血常规、肝肾功能等指标均在正常医学参考值范围内。

本研究以复方黄芪颗粒治疗 HIV 感染者 24 周资料提示,该方法有一定的免疫调节作用,可提高 HIV 感染者 CD4+ 细胞水平,使 IL-2 和 IFN- γ 显著上升,IL-4 下降;对 HIV 复制有一定的抑制作用;同时可以显著改善 HIV 感染者的临床症状,治

疗中未见明显毒副作用(提示复方黄芪颗粒的安全性比较好)。

中药的抗 HIV 作用强度较弱,无法与西药相比。但中药在改善患者临床症状,提高机体免疫力,延长生存期,提高生活质量方面具有一定的优势^[12]。所以,中药复方黄芪颗粒在艾滋病治疗方面可能主要起辅助作用,与现在国家免费抗病毒治疗互为补充,达到提高治疗效果和依从性,减少并发症和延缓病情进展的目的。

[参考文献]

- [1] Zhou H Y, Zheng Y H, Zhang C Y, *et al.* Evaluation of human immunodeficiency virus type-1 infected Chinese patients treated with highly active antiretroviral therapy for two years [J]. *Viral Immunol*, 2007,20(1):180-187.
- [2] Yu D, Morris-Natschke S L, Lee K H. New developments in natural products-based anti-AIDS research [J]. *Med Res Rev*, 2007,27(1):108-132.
- [3] Blanco F, Garcia-Benayas T, Josedela C J, *et al.* First-line therapy and mitochondrial damage: different nucleosides, different finding [J]. *HIV Clin Trials*, 2003,4(1):11-19.
- [4] Montessori V, Press N, Harris M, *et al.* Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection [J]. *CMAJ*, 2004,170(2):229-238.
- [5] Chen L F, Hoy J, Lewin S R. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection [J]. *Med J Aust*, 2007,186(3):146-151.
- [6] Mosmann T R. Cytokine patterns during the progression to AIDS [J]. *Science (New York, N. Y.)*, 1994,265(5169):193-194.
- [7] King D, Tomkins S, Waters A, *et al.* Intracellular cytokines may model immunoregulation of abacavir hypersensitivity in HIV-infected subjects [J]. *J allergy Clin Immunol*, 2005,115(5):1081-1087.
- [8] Alfano M, Poli G. Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV infection [J]. *Mol Immunol*, 2005,42(2):161-182.
- [9] Sindhu S, Toma E, Cordeiro P, *et al.* Relationship of in vivo and ex vivo levels of TH1 and TH2 cytokines with viremia in HAART patients with and without opportunistic infections [J]. *J Med Virol*, 2006,78(4):431-439.
- [10] 郑煜煌,陈军,雷建华,等. 高效抗逆转录病毒疗法治疗 HIV-1 感染者的免疫学变化[J]. *中华皮肤科杂志*, 2006,39(5):42-44.
- [11] Temesgen Z. Interleukin-2 for the treatment of human immunodeficiency virus infection [J]. *Drugs of today*, 2006,42(12):791-801.
- [12] 张可,王健. 传统中药治疗艾滋病的现状及思考[J]. *中国性病艾滋病防治*, 2002,8(1):45-48.