

中医药治疗艾滋病的发展方向及机遇

李青雅^{1,2}, 王亚楠¹, 许前磊^{1,2}, 郭会军¹, David Y. W. Lee³

(1. 河南中医药大学 河南 郑州 450046; 2. 河南省病毒性传染病中医药防治重点实验室 河南 郑州 450004;
3. 哈佛大学医学院 美国 波士顿 02478)

摘要: 艾滋病(AIDS)当前在全世界流行形势严峻且没有能够治愈的有效药物。对艾滋病(AIDS)的起源、传播、流行及防治现状进行全面总结的基础上,重点对目前的治疗方法 & 药物进行了系统的梳理和分析。特别是在中医药的防治艾滋病的领域,单味中药的有效成分及中药复方在艾滋病防治方面也有越来越多的应用,在对中医药治疗艾滋病现状进行科学分析的基础上,详细论述了中医药在艾滋病治疗方面可以发挥的优势以及未来的发展方向。

关键词: 中医药; 艾滋病; 复方; 有效成分

中图分类号: R259.129.1

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2021)10-0044-07

Opportunity of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of AIDS

LI Qingya^{1,2,3}, WANG Yanan¹, XU Qianlei^{1,2}, GUO Huijun¹, David Y. W. Lee³

(1. Henan University of Chinese Medicine Zhengzhou 450046, Henan, China;

2. Henan Key Laboratory of Prevention and Treatment of Virus Diseases with TCM, Zhengzhou 450004, Henan, China;

3. Harvard Medical School, Boston 02478, America)

Abstract: AIDS is a serious epidemic in the world and there is no medicine for cure. On the basis of summary of the origin, spread, prevalence, prevention and treatment status of AIDS, this article systematically analyzed the current treatment methods and drugs. In the field of traditional Chinese medicine for AIDS, the active ingredients of single Chinese herb and Chinese medicine compound are more and more applied on AIDS. Based on the scientific analysis of the current situation of Traditional Chinese Medicine treatment of AIDS, we discussed the advantages of traditional Chinese medicine in AIDS treatment and its future development direction.

Keywords: traditional Chinese medicine; AIDS; Chinese medicine compound; active ingredient

艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)起源于19世纪末或20世纪初的非洲中西部。其病毒HIV(human immunodeficiency virus)于1981年由法国巴斯德研究院的医生发现,并于本世纪初确定了该病毒的分子结构及其相关病因^[1]。自从发现首例艾滋病病例至今,全球约有77万人死于艾滋病相关病症。截止2018年底,全球约有3790万艾滋病病毒感染者。2018年,全球有170万新感染者,非洲地区受到的影响最大,占到全球艾滋病病毒新发感染总数的近三分之二^[2]。截至2019年10月底,中国报告新发现感染者13.1万例,与2018年新发感染者8万例相比数据相比,艾滋病在中国有快速增长的趋势。

艾滋病是一种危害极大的传染病,病毒感染后,导致免疫系统被破坏,使人体极易感染各种疾病^[3],病死率较高。HIV主要通过无保护的性行为(包括肛交和口交)、受污染的输血、皮下注射针头传播,并在怀孕、分娩或母乳喂养期间从母体传播^[4]。HIV感染后分为3个主要阶段:急性感染期、临床潜伏期和AIDS发病期^[5-6]。病毒感染后,在短暂的急性感染期之

后进入临床潜伏期,未经治疗艾滋病病毒感染自然史的第二阶段可能持续大约3年到超过20年(平均大约8年)^[7-9]。在缺乏具体治疗的情况下,大约一半的艾滋病病毒感染者在10年内进入发病期。进入艾滋病发病期之后最常见的是各种机会性感染。机会性感染可能是由通常由免疫系统控制的细菌、病毒、真菌和寄生虫引起的。这些感染可能会影响几乎每个器官系统。此外,艾滋病患者罹患各种病毒引起的癌症的风险增加,包括卡波济肉瘤、淋巴瘤和宫颈癌等。

1 艾滋病药物治疗历史回顾

在治疗方面,自80年代艾滋病被发现以来,人们就一直努力的寻求治疗方法及药物。1987年,第1个核苷类逆转录酶抑制剂(nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTIs) zidovudine(AZT)获批上市,成为首个用于治疗艾滋病的抗病毒化学药物。同年,中国政府派出中医国际医疗队前往非洲坦桑尼亚地区采用中医药的方法治疗HIV/AIDS,这是中国中医专家首次有组织地对艾滋病进行系统的研究治疗,在当地用中医药治疗了上万例艾滋病患者和艾滋病病毒感染者,效果明显:艾滋病的5年自然死亡率由36%下降至20%,部分患者单纯中医药治疗生存了10年以上^[10]。但是由于HIV/AIDS是一个现代新发疾病,在传统中医疗法中欠缺实际治疗的有效病例及治疗经验,所以虽然在非洲进行中医药治疗取得了有效的成果,但是因为在使用药组方方面欠一致,尤其在作用机理上缺乏说明,因而在治疗方面并没有成为主要治疗药及引起国际注意。至20世纪90年代,随着非核苷类反转录酶抑制剂(non-

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81603607); 国家留学基金委项目(201808410601); 河南省自然科学基金(162300410189); 河南省基础与前沿技术研究计划(142300413215)

作者简介: 李青雅(1978-),女,河南平顶山人,副教授,博士,研究方向: 病毒性疾病的中医药防治研究。

通讯作者: David Y. W. Lee(1946-),男,教授,博士,研究方向: 慢性病的替代和补充治疗。E-mail: Dlee@mclean.harvard.edu.

nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NNRTs) 和蛋白酶抑制剂(PIs) 等抗病毒药物的相继问世,1995年,美籍华裔科学家何大一于提出 HAART(highly active antiretroviral therapy) 疗法,通过3种或3种以上的抗病毒药物联合使用来治疗艾滋病。该疗法的应用减少了单一用药产生的抗药性,最大限度的抑制了病毒复制,减慢了疾病的进展,这也是目前治疗艾滋病的主要手段。中药逐渐发展成为 HAART 的辅助药物,从而也丧失了单独使用中医药治疗艾滋病的机会。同时,自 HIV 发现至今的30多年里,人类抗击艾滋病的领域除了药物治疗,也在积极研究疫苗、免疫疗法以及基因治疗技术以用于对抗 HIV。然而,虽然全球科学家和产业界投入了大量的人力物力,但直到目前仍然没有任何一种手段可以达到治愈。

2 艾滋病的药物治疗现状及研究方向

2.1 抗病毒药物

抗病毒药物的问世及 HAART 疗法的推广使用,有效地减缓了艾滋病的病程进展,提高了患者的生存质量,但是这些药物也同时不可避免的存在各种不良反应。目前用于治疗艾滋病的抗病毒药物大致可分为以下6类:核苷类反转录酶抑制剂(nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTIs),包括司他夫定(stavudine)、齐多夫定(zidovudine)、拉米夫定(lamivudine)、阿巴卡韦(abacavir)、替诺福韦(tenofovir)、去羟肌苷(didanosine)、扎西他滨(zalcitabine)和恩曲他滨(emtricitabine)^[11]。其中齐多夫定是进入临床应用的第1种抗反转录病毒药物,在抑制病毒逆转录酶活性和阻断细胞病变效应方面显示出良好的效果,但该药也存在不良反应^[12],常见的不良反应有恶心、呕吐、中性粒细胞减少、贫血、头痛、肌肉痛和失眠。非核苷类反转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs),包括奈韦拉平(nevirapine)、地拉韦啉(delavirdine)、依非韦伦(efavirenz)、依曲韦林(etravirine)和利匹韦林(rilpivirine)^[14]。这类药物主要通过 HIV 反转录酶聚合位点附近的疏水结合口袋结合而抑制病毒复制^[13]。目前常用依非韦伦与司他夫定或奈非那韦联合使用治疗艾滋病,但有大约10%的患者会由于接受依非韦伦治疗使肝酶增加而中止治疗^[14]。有研究显示依非韦伦可以在人肝细胞中诱导快速细胞毒性效应^[15-16]。融合抑制剂(fusion inhibitor, FI) 包括恩夫韦肽(enfuvirtide) 和马拉维若(maraviroc)^[14]。该药可以使血浆中 HIV 的 RNA 显著下降,但也会出现如发烧、咽炎、静脉炎、头痛、四肢疼痛、淋巴结压痛或肿胀、皮肤细微变色、头晕、胸痛、红斑结节有时伴有触痛、恶心失眠、虚弱畏寒、感知异常和注射部位脓肿等不良反应^[17]。蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs),包括沙奎那韦(saquinavir)、奈非那韦(nelfinavir)、利托那韦(ritonavir)、茚地那韦(indinavir)、安普那韦(amprnavir)、洛匹那韦 lopinavir) 等^[14]。这类药物与反转录酶抑制剂联合使用提高了 HIV 感染者的生存质量,延长了患者的生存期。其作用原理是与 HIV 蛋白酶竞争性结合病毒前体蛋白的分解位点而达到抑制病毒扩增的作用,主要不良反应包括脂肪重新分布、胃肠道不适、泌尿结石、腹泻、肝功能异常、皮疹、瘙痒、头痛、神经异常等症状。整合酶链转移反应抑制剂(integrase inhibitors, INSTIs) 雷特格韦(raltegravir)^[14]。该药通过特异性阻断介导病毒整合酶来抑制 HIV 复制^[18-19],主要不良反应有恶心、腹泻、胃肠疾病、头痛、疲劳、头晕、失眠、皮疹等。CCR5 抑制剂(CCR5)^[14] 马拉韦罗(Maraviroc)^[20]。该药可阻止 HIV 进入 CD₄⁺ T 细胞,对一些不耐受或耐受其他抗反转录病毒药物的患者非常重要^[21],其常见不良反应为恶心、腹泻、腹痛、腹胀、肝毒性、皮疹、皮肤瘙痒、头痛、头晕嗜睡、失眠、感

觉异常、味觉障碍、乏力、肌痉挛等。

2.2 疫苗及基因治疗

药物只能针对已经感染疾病的个体,疫苗则可以预防疾病的发生。由于 HIV 主要侵染宿主的 CD₄⁺ T 淋巴细胞(简称 CD4 细胞),并且对 B 细胞造成严重损害,破坏人体的免疫系统,因此开发预防性 HIV 疫苗是重要途径。1987年,Vax Gen 公司(美国)开始研发 HIV 疫苗—重组 gp120 蛋白疫苗,进入了Ⅲ期临床试验阶段,结果显示,该疫苗刺激机体产生的中和抗体谱比较窄,而且抵抗 HIV 攻击的能力也有限,1998年,该公司研发了 AIDS VXB/B 二价重组 HIV 疫苗进入了Ⅲ期临床试验阶段,结果也以失败告终^[22-23];在2004年 Merck 公司研制了携带3种 HIV 基因(GAG、NEF 和 POL) 的 HIV 新疫苗 V520,在前期的猴动物实验中,抗病毒的细胞免疫的发生使病毒感染得到了一定的控制,但之后进行的临床试验却显示疫苗仅能够诱导40%的受试者产生免疫反应,而受试者感染艾滋病的危险性却被增加^[24]。一项报告显示于2016年在南非开始的一项大规模疫苗研究宣告失败,中期分析显示该疫苗未显示出任何功效^[25]。30多年来,全世界投入了大量的人力物力,但疫苗的研发还存在诸多挑战,例如 HIV 的异常多样性,潜伏病毒库的存在、无法诱导广泛的反应性抗体应答、病毒逃避免疫应答的能力以及缺乏明确的免疫相关保护等都是需要解决的问题,以至于至今仍然没有完全有效、安全经济的 HIV 疫苗走向市场。

此外,基于基因编辑技术(如 CRISPR/Cas9 等) 的 HIV/AIDS 基因治疗也已经进行了大量研究,受到柏林病人和伦敦病人的启发,CCR5 可能一个理想的候选基因^[26],但这一途径是否安全仍不清楚。以整合的前病毒为目标并将其切除的基因编辑方法也有治愈的潜力^[27]。利用此技术对病毒感染和复制过程的相关基因进行干预,从而实现 HIV/AIDS 的功能性治愈或彻底治愈。初期的研究结果从侧面表明基因编辑技术用于 HIV/艾滋病治疗的巨大潜力。但由于目前仍存在一些技术上难以突破的问题,并且其安全性及有效性也有待进一步验证,因而仍无法用于临床。

2.3 中医药治疗艾滋病

艾滋病作为一种新发传染病,在中医药治疗历史中没有任何经验借鉴,在该病发现后,经过30多年的中医药防治实践,中医药在改善患者临床症状、提升患者免疫力、提高患者生活质量、延缓发病方面具有明显的临床疗效,但在治疗艾滋病的作用机理方面进展十分缺乏。

2.3.1 中药复方的研究 目前治疗艾滋病的中成药获得国家新药临床批件并进行临床应用的仅唐草片一种,唐草片是中国首个批准用于艾滋病症状的中成药,具有清热解毒、活血益气的作用^[28-30]。其他在临床中使用的药物主要有艾康胶囊^[31-33]、扶正排毒片^[34-35]、爱可扶正片^[36-37]、艾可清胶囊^[38-39]、艾灵颗粒^[40-41]、中研Ⅱ号^[42]等,这些药物均进行了临床研究,很多药物都能够提高患者的免疫力,改善患者的临床症状,提升患者的生活质量,并可改善乏力、脱发、食欲减退和腹泻等症状,改善活动功能状况。中医药长期治疗后,艾滋病患者免疫功能阶段性上升,常见机会性感染发生率明显降低^[43-44]。目前在中国主要的临床研究见表1。另有一些运用于艾滋病研究及治疗的药物多为用于研究用药的院内制剂、配方颗粒等,还有一些是个人经验方,这些药物缺乏大规模的临床试验以及科学机理研究,在一定程度上限制了中医药在防治艾滋病作用的发挥。此外,在目前报道的治疗艾滋病的中药复方,其作用机理都没有清晰的阐释,这也是在中药治疗艾滋病

表1 中医药治疗艾滋病临床研究统计

药物名称	药物组成	HIV/AIDS 患者(例)	治疗时间 (月)	临床设计	是否使用 HAART 作为对照药物	观察指标	结论	实施区域	文献来源
唐草片	老鹳草、金银花、 瓜蒌皮、柴胡、香 薷、黄芪、甘草、 木棉花、鸡血藤、 糯稻根、龙葵、白 花蛇舌草等	118	12	自身前后对照	+	临床症状、血液检测 指标、CD4 计数	HAART 联合唐草片治 疗 HIV 感染具有较好 的免疫学治疗效果及安 全性。	上海	陈军等 ^[45]
艾可清	女贞子、淫羊藿、 黄芪、甘草、黄 芩、丹参、虎杖	①85 ②536	①24 ②18	①自身前后 对照 ②前瞻性、多 中心、随机、对 照、双盲临床 试验	①-②安慰剂	卡洛夫斯基积分、 CD ₄ ⁺ T 细胞、安全性 指标、不良反应	长期服用艾可清颗粒可 稳定和提病人 CD4 细胞计数,明显改善临 床症状体征,提高生活 质量,降低抗病毒药物 不良反应发生率和程 度,提高 HAART 服药 依从性。	①广东 ②四川、云南、 河南、广西、湖 南、新疆	①李钱锋等 ^[46] ②董继鹏等 ^[47]
扶正排 毒片	黄芪、西洋参、 白花蛇舌草、生 白术、防风、甘 草、女贞子、山茱 萸、连翘	32	6	自身前后对照	-	CD ₄ ⁺ T 细 胞、 TNF- α 、NPI	可降低 TNF- α 、NPI 水 平,调整无症状 HIV 感 染者免疫平衡。	河南	王丹妮等 ^[48]
扶正排毒 片2号	黄 连、黄 芩、 黄芪、当 归、甘 草等	65	3	自身前后对照	-	临 床 症 状 积 分、 CD ₄ ⁺ T 细胞	改善患者的症状、体征	河南	彭勃等 ^[49]
扶正抗毒 制剂	人 参、黄 芪、 白术、黄 精及女 贞子等	①118 ②1373 ③942 ④104 ⑤200 ⑥44 ⑦5560	①12 ②48 ③36 ④6 ⑤12 ⑥12 ⑦102	自身前后对照 组间对照	①- ②+ ③+ ④- ⑤+ ⑥- ⑦+	临床症状、CD4 计数、 CD ₄ ⁺ CD ₄₅ RA ⁺ 、 CD ₈ ⁺ T 淋 巴 细 胞 计 数、病 毒 载 量、 CD ₄ ⁺ T、CD ₈ ⁺ T 细 胞 表面表达 PD-1 和 Tim-3 的阳性细胞 百分率	改善临床症状体征、提 高生存质量、延缓 HIV 感染病程进展,对 CD4 水平偏低者有一定 稳定和提免疫功能的 作用	①辽源 ②云南 ③云南 ④云南 ⑤云南 ⑥云南 ⑦云南	①姜雪梅 ^[50] ②赵竞等 ^[51] ③赵竞等 ^[52] ④冯丽娟 ^[53] ⑤李钦等 ^[54] ⑥杨玉琪等 ^[55] ⑦杨玉琪等 ^[56]
爱复康 胶囊	黄 芩、金 银 花、 雷公藤、两面针、 秦皮、虎杖等	①128 ②536	①18 ②18	①自身前后 对照 ②前瞻性、多 中心、随机、对 照、双盲临床 试验	①+ ②安慰剂	临床症状体征及实验 室检测指标、不良事 件发生情况	减少 HAART 药物服用 期间不良事件的发生情 况,比单使用 HAART 药物具有更好的安全 性。	①四川省 ②四川、云南、河 南、广西、湖南、 新疆	①苏琛等 ^[57] ②董继鹏等 ^[47]
康爱保生 制剂	紫花地丁、黄芩、 紫草、旱莲草、 茯苓、桑白皮、 人参、姜黄、甘 草等	①73 ②126 ③84 ④30 ⑤1038	①12 ②12 ③36 ④12 ⑤36	自身前后对照	①- ②- ③- ④- ⑤-	IL-7、IL-15、IFN- α 、 IFN- γ 、CD ₄ ⁺ 、 CD ₈ ⁺ 、CD ₄ ⁺ CD ₂₈ ⁺ 、 CD ₃₈ ⁺ 、CD ₄ ⁺ CD ₄₅ ⁺ 、 RA ⁺ 、CD ₄ ⁺ CD ₄₅ ⁺ 细 胞的数量	降低 IL-7、IL-15 水 平;对 IFN- α 因子升 高有促进作用;可使 IFN- γ 稳定在一定水 平,并呈上升的趋势, 可调节患者机体免疫 功能	云南	①宋娜丽等 ^[58] ②温敏等 ^[59] ③杨绍春等 ^[60] ④张进宝 ^[61] ⑤赵竞等 ^[62]
益艾康 胶囊	人 参、黄 芪、 白术、茯 苓、当 归、川 芎、白 芍、 黄芩等	①105 ②47 ③885	①50 ②36 ③48	自身前后对照	-	症状体征积分、生存 质量、CD ₄ ⁺ 、CD ₈ ⁺ T 细胞计数	可提高患者的 CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞数,改善其身 体综合情况、延缓疾病 的发展	河南	①王若林等 ^[63] ②杜磊 ^[64] ③李发枝等 ^[33]
中药免疫 2号颗粒	黄 芪、党 参、 灵芝、枸杞子等	免疫重 建不全 患 者 44 例	12	随机双盲安慰 剂对照	+	CD4 ⁺ ~T 淋巴细胞 计数、IL-2mRNA、IL- 10mRNA	中药联合 HAART 治疗 可较明显上调艾滋病免 疫重建不全患者 IL-2 的表达	广州	邹雯等 ^[66]

续表 1 中医药治疗艾滋病临床研究统计

药物名称	药物组成	HIV/AIDS 患者(例)	治疗时间 (月)	临床设计	是否使用 HAART 作为对照药物	观察指标	结论	实施区域	文献来源
中药免疫 2 号方	西洋参、黄芪、地黄、地丁等	免疫重建不全患者 264 例	6	多中心随机盲法	+	CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ 、CD45RA ⁺ 、CD45RO ⁺ 细胞绝对计数, CD4/CD8, CD8/CD4, CD4/CD25 的相对计数	能够提高患者 CD4 ⁺ 、CD45RO ⁺ 细胞绝对计数, 提高免疫重建有效率, 促进免疫重建	北京、云南、广西	刘震等 ^[66]
扶正抗艾颗粒	党参、黄芪、紫草等	114	3	多中心、随机、双盲和安慰剂对照	—	肝肾功能、血常规、CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数、中医症状体征积分、生存质量积分	联合 HAART 能够改善 HAART 初始治疗后的患者临床症状、生存质量, 减轻不良反应, 联合用药较单独用药能显著升高 CD4 ⁺ T 淋巴细胞, 从而提高临床疗效。	湖北	刘建忠等 ^[67]
太芪培元颗粒	太子参、黄芪、麦冬、生地、女贞子、枸杞子	①100 ②101 ③94	①6 ②3 ③6	①自身前后对照 ②组间对比 ③自身前后对照	①— ②+ ③—	临床症状、中医证候积分及实验室指标, 生活质量, CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数	辅助抗病毒治疗方案治疗气阴两虚型艾滋病可有效改善临床症状体征, 提高生活质量, 并有助于增强机体免疫功能, 并对减轻抗病毒治疗不良反应具有一定效果	①河南 ②新疆 ③新疆	①席瑞红 ^[69] ②张颖, 马建萍, 马秀兰等 ^[70] ③李静茹, 马建萍, 马秀兰等 ^[71]
艾灵颗粒	黄芪、玄参、红花、甘草等	45	4	自身前后对照	—	CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ 、CD3 ⁺ T 细胞计数, CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T 细胞分泌 IFN- γ 、IL-4 的能力	中药的干预不仅对免疫细胞数量, 而且可以对免疫细胞功能产生积极的影响。	北京	宋春鑫等 ^[72]

研究的欠缺之处。

2.3.2 单味中药的研究 根据目前的研究结果显示,丹参中的紫草酸 B 能在体外抑制 HIV-1 整合酶和蛋白酶^[72],灵芝的成分三萜烯具有抑制 HIV 蛋白酶的作用^[73]。姜黄素可以有效抑制 HIV 复制,其机理是通过干预 HIV 逆转录酶、蛋白酶和整合酶而发挥作用的^[74]。球蕊五味子茎中分离得到的三萜类化合物 nigranoic acid 体外对 HIV-1 RT 的抑制率达 99.4%, IC₅₀ 为 74.1 $\mu\text{g/mL}$ ^[75]。苦瓜素可以通过灭活 HIV 核糖体而发挥对 HIV 蛋白表面活性的抑制作用^[76]。金丝桃素 (hypericin) 可以抑制 HIV 的复制^[77]。从三棱提取物可以有效抑制 HIV 的转录从而达到抗病毒作用^[78];来源于中药甘遂中的成分在激活潜伏的 HIV-1 方面显示出巨大的潜力^[79]。但这些研究结果未能进一步运用于临床中发挥作用令人遗憾。

2.4 中医药治疗艾滋病的科学基础及发展方向

在人类与艾滋病抗争的道路上,目前仍然没有一种药物或者是预防治疗方法能够战胜艾滋病。抗病毒药的不良反应以及耐药问题、疫苗尚未成功、基因治疗仍在探索。随着科技的高速发展特别是免疫学的快速发展,促进了医学的飞速进步。近期发表在《Nature》上的一篇文章比较全面的讨论了艾滋病的治疗及未来的发展方向,指出目前艾滋病的治疗手段从不同角度发挥作用,特别是主要治疗手段——抗病毒治疗改善了艾滋病人的生存状况,降低了发病率,但终生治疗也带来了许多社会问题,寻求安全、有效、可广泛使用并具有高性价比的干预措施是我们继续努力的方向^[80]。因此,从中医药中寻求艾滋病治疗方法,在中医药在大量临床实践的基础上,对新发现的具有科学依据的中药进行重新组方研究也许将会成为一种抗击艾滋病可能的新途径。

中医是经验医学,其治疗疾病的基本原则是“扶正祛邪”,“正”即正气,可理解为人体的免疫力,“邪”为外邪,可理解为一切外来致病因素如细菌、病毒等各种病原微生物,治病的过程就是通过扶助人体正气从而战胜外来邪气,使人体恢复原有的平衡。在具体的用药中,则是根据“君、臣、佐、使”的组方原则将多种药物组合在一起,发挥多层次、多靶点的治疗作用,来达到治疗疾病的目的。艾滋病的发生就是由于 HIV 侵入人体,攻击人体免疫细胞,破坏人体免疫力,最终出现严重的免疫缺陷相关并发症。

因此,在中药的新一代治疗方案上,目前采用的药物主要也分为两大类,一类多为具有“扶正”作用的药物,如人参、西洋参、黄芪、山药、白术等补益类的中药,这些药物能够通过提升机体自身免疫力从而达到间接的对抗病毒的作用;一类多为具有清热解毒功效的药物,其中有些在现代药物学研究中也已经发现具有明确的抗病毒作用。随着研究的不断深入,中药中一些效果好、活性强、毒性低的活性成分也不断被发现,作用机制也逐渐明确。例如中药虎杖的提取物可以激活潜伏感染的 T 细胞中的艾滋病病毒^[81],海藻的提取物作为一种新型的 CD4 融合抑制剂,可阻止 HIV 进入和感染^[82],黄芩中的黄芩素和黄芩苷可以抑制 HIV 反转录酶^[83],甘草中的甘草甜素 (GL) 和甘草多糖可以选择性抑制 HIV 复制,并且具有免疫激活作用;此外甘草异黄酮还能够抑制 HIV 的复制^[84],羊栖菜中含有的棕榈酸可以与 CD4 受体结合,从而阻断 HIV 的融合^[85]。这些研究结果都证实了中药可以从病毒侵入人体的不同靶点如病毒融合进入细胞、病毒的反转录等阶段发挥作用(见插图 IV 图 1)。这些发现对于中医药治疗艾滋病的研究意义重大,也给中医药治疗艾滋病的研究提供了新的思路。

基于以上认识,我们认为,在中医理论指导下,结合几十年来中医药治疗艾滋病的临床经验,在目前对中药作用机制进行科学解读的基础上,以现代医学和药学的研究成果为依据,对具有临床疗效基础的中药处方进行科学优化,发挥其不同作用靶点的综合作用,使之成为具有以现代研究结果为依据的临床有效的现代化中药复方治疗药物,并对具有科学依据的中药抗艾滋病复方药物进行设计科学合理的临床双盲试验,打破中药“缓解症状,提高生存质量”模糊疗效评价,既可以为艾滋病治疗开辟一条新的多分子多靶点的新途径,又可能是中药再次进入治疗艾滋病主要领域的重要机遇,同时,也是我们发展中医药现代化的努力方向。

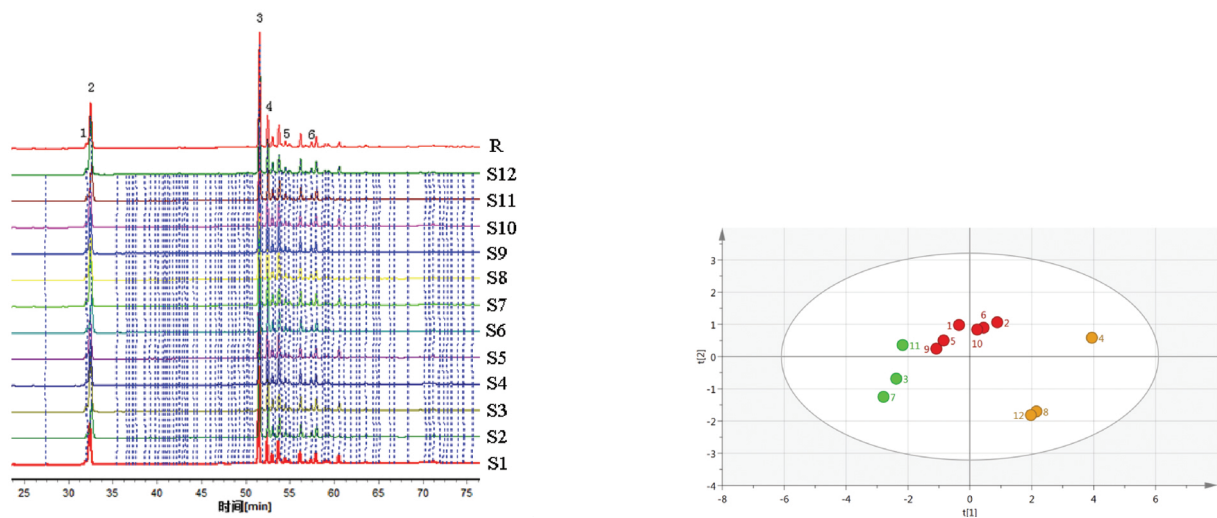
参考文献

- [1] GALLO RC (October 2006). "A reflection on HIV/AIDS research after 25 years" [J]. *Retrovirology*, 2019, 3(1): 72.
- [2] UNAIDS. UNAIDS DATA 2020 [EB/OL]. Schweiz: UNAIDS, 2019-07-06 [2020-08-03]. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>.
- [3] J L MARX, New disease baffles medical community [J]. *Science*, 2003, 217 (4560): 618-621.
- [4] ROM WN, MARKOWITZ SB. (2007). *Environmental and occupational medicine* (4th ed.) [D]. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. P 2020: 745.
- [5] U. S. Department of Health and Human Services (HHS) [EB/OL]. What Are HIV and AIDS? www.hiv.gov. June 17, 2019.
- [6] 艾滋病诊疗指南. 艾滋病病理变化、临床表现与分期及诊断标准 (2) [J]. *中国临床医生* 2005 (11): 36-38.
- [7] Evian, Clive. *Primary HIV/AIDS care: a practical guide for primary health care personnel in a clinical and supportive setting* (Updated 4th ed.) [M]. Houghton [South Africa]: Jacana, 2006: 29.
- [8] Charles B. Hicks, MD, Jacques W. A. J. Reenders & Philip Charles Goodman (ed.). *Radiology of AIDS* [M]. Berlin [u. a.]: Springer, 2001: 19.
- [9] Elliott, Tom (2012). *Lecture Notes: Medical Microbiology and Infection* [D]. John Wiley & Sons. P 2019: 273.
- [10] 危剑安. 中医药治疗艾滋病现状与展望 [J]. *传染病信息* 2005 (4): 149-157.
- [11] DE CLERCQ E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 33(4): 307-320.
- [12] CAI J, XIAO J, ZHANG Q. Side effects and tolerability of post-exposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and lopinavir/ritonavir: a comparative study with HIV/AIDS patients [J]. *Chin Med J (Engl)* 2014, 127(14): 2632-2636.
- [13] USACH I, MELIS V, PERIS J E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability [J]. *J Int AIDS Soc* 2013(16): 1-14.
- [14] 杨蓉蓉, 桂希恩, 熊勇, 等. 两种非核苷类逆转录酶抑制剂治疗艾滋病的不良反应分析 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2017, 44(4): 233-236.
- [15] PATIL R, ONAM A, PAPAFRAGKAKIS H, et al. Acute liver toxicity due to efavirenz/emtricitabine/tenofovir [J]. *Case Reports Hepatol* 2015, 2015: 280353.
- [16] TAN Z, JIA X, MA F, et al. Increased MMAB level in mitochondria as a novel biomarker of hepatotoxicity induced by efavirenz [J]. *PLoS One* 2017, 12(11): 188366.
- [17] MANFREDI R, CALZA L, MARINACCI G, et al. Raltegravir use prospectively assessed in a major HIV outpatient clinic in Italy: sample population, virological-immunological activity, and tolerability profile [J]. *Infez Med* 2014, 22(4): 288-295.
- [18] SMITH S J, ZHAO X Z, BURKE T R, et al. HIV-1 integrase inhibitors that are broadly effective against drug-resistant mutants [J]. *Antimicrob Agents Chemother* 2018, 62(9): 1035-1018.
- [19] PODANY A T, SCARSI K K, FLETCHER C V. Comparative clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of HIV-1 integrase strand transfer inhibitors [J]. *Clin Pharmacokinet* 2017, 56(1): 25-40.
- [20] TAN Q, ZHU Y, LI J, et al. Structure of the CCR5 chemokine receptor-HIV entry inhibitor maraviroc complex [J]. *Science* 2013, 341(6152): 1387-1390.
- [21] FGIAQUINTO C, MAWELAM P, CHOKEPHAIBULKIT K, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of maraviroc in treatment-experienced pediatric patients infected with CCR5-tropic HIV-1 [J]. *Pediatr Infect Dis J* 2018, 37(5): 459-465.
- [22] FLYNN N M, FORTHALL D N, HARRO C D, et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection [J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(5): 654-665.
- [23] PITISUTTITHUM P, GILBERT P, GURWITH M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand [J]. *J Infect Dis*, 2006, 194(12): 1661-1671.
- [24] BUCHBINDER S P, MEHROTRA D V, DUERR A, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): A double-blind, randomized, placebo-controlled, test-of-concept trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9653): 1881-1893.
- [25] Experimental HIV vaccine regimen ineffective in preventing HIV [EB/OL]. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/experimental-hiv-vaccine-regimen-ineffective-preventing-hiv>, 2020-02-03.
- [26] DAVENPORT M P, KHOVRY D S, CROMER D, et al. Functional cure of HIV: the scale of the challenge [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(1): 45-54.
- [27] DASH P K, KAMINS K I R, BELLAR, et al. Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 13193-13197.
- [28] 黄世敬, 王彦云, 张颖, 等. 唐草片对放化疗小鼠免疫功能的影响 [C]//中华中医药学会防治艾滋病分会换届暨第九次学术会论文集 2013: 215-222.
- [29] 吴鑫磊, 郭玉忠, 范磊, 等. 唐草片对注射氢化可的松小鼠的免疫保护作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(23): 1931-1934.
- [30] 邵宝平. 唐草片治疗 HIV/AIDS 有效性和安全性临床研究报告 [C]//中华中医药学会防治艾滋病分会第六届学术年会论文集 2008: 184-195.
- [31] 河南省中医药治疗艾滋病临床专家组. 益艾康胶囊对 379 例无症状期 HIV 感染者的干预 [J]. *中医研究* 2008, 21(3): 21-33.
- [32] 刘培民, 张翼, 宋娟. 益艾康治疗艾滋病脾胃系症状 1792 例临床疗效总结 [J]. *中医学报* 2009, 24(5): 9-10.
- [33] 李发枝, 徐立然, 张明利, 等. 益艾康胶囊与辨证施治相结合治疗艾滋病患者 885 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2010, 51(9): 808-810.
- [34] 郭会军, 刘学伟, 王丹妮, 等. 扶正排毒 I 号方治疗无症状 HIV 感染疗效观察 [J]. *上海中医药杂志* 2006, 40(1): 20-21.
- [35] 张海燕, 张洪新, 杨晓娜. 扶正排毒片对无症状 HIV 感染者生存质量的干预作用 [C]//中华中医药学会防治艾滋病国际学术研讨会论文集 2007: 342-343.
- [36] 张永祥, 赵东, 李玉梅, 等. 爱可扶正片对免疫抑制小鼠免疫功能恢复作用的实验观察 [J]. *中国中医基础杂志*, 2007, 13(3): 216.

- [37] 田圣志, 张怀亮, 施钧瀚. 爱可扶正片治疗 HIV/AIDS 112 例 3 年临床疗效总结[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(1): 23-25.
- [38] 马伯艳, 符林春, 陈谐捷, 等. 艾可清胶囊治疗获得性免疫缺陷综合征疗效分析[J]. 中医杂志, 2007, 48(12): 1092-1094.
- [39] 张苗苗, 符林春, 蔡卫平, 等. 艾可清胶囊对 HIV/AIDS 感染者的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(10): 2233-2236.
- [40] 危剑安, 刘婧, 王福生, 等. 艾灵颗粒对 HIV 感染者外周血树突状细胞亚群的影响[J]. 中国艾滋病性病, 2008, 14(3): 235-237.
- [41] 危剑安, 刘婧, 宋春鑫, 等. 艾灵颗粒对 HIV 感染者 CD4 细胞和病毒载量的影响[J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(3): 6-7.
- [42] 张永祥, 薛欣, 徐淑玲, 等. 中药中研 II 号与 HAART 疗法协同治疗 HIV/AIDS 对外周血 CD4⁺T 细胞、IL-2/IL-4 和 IFN- γ 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(1): 54-55.
- [43] 田明, 张伟, 倪量, 等. 中医药治疗艾滋病相关性慢性腹泻患者 311 例临床研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(12): 1016-1019.
- [44] 王健, 梁碧颜, 陆嘉明, 等. 中药治疗连续 60 个月的 565 例 HIV/AIDS 病人的 CD4⁺T 淋巴细胞消长特征[J]. 中国艾滋病性病, 2013, 19(7): 468-471.
- [45] 陈军, 张仁芳, 王江蓉, 等. HAART 联合中成药唐草片治疗 HIV 感染的有效性及其安全性研究[J]. 上海医药, 2014, 35(21): 17-19.
- [46] 李钱锋, 符林春, 谭行华, 等. 艾可清连续治疗 24 个月 HIV 感染者的疗效分析[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(10): 966-969.
- [47] 董继鹏, 王健, 徐立然, 等. 中药治疗 536 例 HIV/AIDS 患者 HAART 不良反应的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 870-874.
- [48] 王丹妮, 姜枫, 郭会军, 等. 扶正排毒片对 32 例无症状 HIV 感染者 TNF- α 及新喋呤的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 744-747.
- [49] 彭勃, 王丹妮. 扶正排毒片 II 号治疗无症状 HIV 感染 65 例临床观察[J]. 中医药学刊, 2006, 24(10): 1781-1783.
- [50] 姜雪梅. 扶正抗毒中药制剂治疗艾滋病临床疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(58): 85-86.
- [51] 赵竞, 王莉, 柳陈坚, 等. 1373 例 HIV/AIDS 患者中医药治疗临床疗效分析[J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(5): 34-39.
- [52] 赵竞, 王莉, 柳陈坚, 等. 扶正抗毒中药制剂治疗艾滋病临床疗效分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(12): 14-17.
- [53] 冯丽娟. 中医药治疗艾滋病 104 例临床观察[J]. 云南中医药杂志, 2011, 32(8): 20-21.
- [54] 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.
- [55] 杨玉琪, 王红梅, 宋娜丽, 等. 中药治疗对 HIV 感染者 T 细胞表面 PD-1 和 Tim-3 表达水平干预的研究[J]. 云南中医药杂志, 2016, 37(9): 76-78.
- [56] 杨玉琪, 和丽生, 瞿广城, 等. 中医药治疗对艾滋病患者 T 淋巴细胞水平影响效果的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8): 1918-1919.
- [57] 苏琛, 彭鑫, 张毅. 中药联合 HAART 药物治疗艾滋病的安全性观察分析[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(5): 440-443.
- [58] 宋娜丽, 杨小洁, 赵霞, 等. 康爱保生制剂对艾滋病感染者细胞因子变化的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(3): 361-364.
- [59] 温敏, 李艳萍, 和丽生, 等. HAART 联合康爱保生丸对 HIV-1 病毒载量被有效抑制后的 126 例艾滋病患者的 T 淋巴细胞影响的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 898-900.
- [60] 杨绍春, 赵竞, 段呈玉, 等. 康爱保生丸联合 HAART 治疗对 AIDS 患者 CD4 计数变化的临床分析研究[J]. 云南中医药杂志, 2012, 33(10): 25-26.
- [61] 张进宝. 中药治疗 30 例 HIV/AIDS 患者的 CD4⁺ 细胞变化分析[J]. 求医问药(下半月), 2013, 11(8): 167-168.
- [62] 赵竞, 王莉, 柳陈坚, 等. 康爱保生中药制剂治疗艾滋病临床疗效分析[J]. 云南中医学院学报, 2014, 37(6): 32-35.
- [63] 王若林, 刘中凯. 中西医结合治疗 HIV/AIDS 患者 50 个月 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞计数的临床观察[J]. 求医问药(下半月), 2012, 10(5): 707.
- [64] 杜磊. 益艾康胶囊联合抗病毒药物治疗 HIV/AIDS 患者 47 例临床观察[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2954-2955.
- [65] 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-10 mRNA 水平的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(6): 824-825, 836.
- [66] 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.
- [67] 刘建忠, 陈瑶, 肖明中, 等. 扶正抗艾颗粒联合 HAART 疗法对 HIV/AIDS 患者临床疗效和不良反应的临床研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(8): 1360-1364.
- [68] 席瑞红. 太芪培元颗粒辅助抗病毒方案治疗气阴两虚型艾滋病临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(23): 4609-4611.
- [69] 张颖, 马建萍, 马秀兰, 等. 气阴两虚型静脉吸毒艾滋病患者中药干预治疗疗效分析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(1): 333-335.
- [70] 李静茹, 马建萍, 马秀兰, 等. 中药治疗 HIV/AIDS 患者 94 例临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3757-3759.
- [71] 宋春鑫, 危剑安, 黄霞珍, 等. 中药艾灵颗粒对 HIV/AIDS 病人免疫细胞功能影响的初步探讨[J]. 中国艾滋病性病, 2010, 16(1): 4-6, 17.
- [72] 彭宗根, 高雷, 董颀, 等. 紫草酸 B 的抗 HIV-1 的活性研究[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(5): 389-393.
- [73] 怡悦. 灵芝抑制艾滋病发病[J]. 国外医学·中医中药分册, 1998, 20(6): 50-51.
- [74] 叶翩, 张淑玲. 姜黄素抗 HIV 的分子机制进展[J]. 国际中医中药杂志, 2006, 28(4): 199-202.
- [75] SUN H D, QIU S X, LIN L Z, et al. Nigranoic acid, a triterpenoid from Schisandra sphaerandra that inhibits HIV-1 reverse transcriptase[J]. J Nat Prod, 1996(59): 525-527.
- [76] 严启新, 罗天浩. 苦瓜的研究及开发思考[J]. 时珍国医国药研究, 1997, 8(4): 380.
- [77] 赵晶, 张致平, 陈鸿珊, 等. 金丝桃素与乙基金丝桃素的全合成及对人免疫缺陷病毒逆转录酶的抑制活性[J]. 药学学报, 1998, 33(1): 55-57.
- [78] DENG X, ZHANG Y P, JIANG F, et al. The Chinese herb-derived Sparstolonin B suppresses HIV-1 transcription[J]. Virol J, 2015, 12(1): 108.
- [79] WANG P F, LU P P, QU X Y, et al. Reactivation of HIV-1 from Latency by an Ingenol Derivative from Euphorbia Kansui[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9451.
- [80] THUMBI N, JOSEPH M, STEVEN G. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved[J]. Virol J, 2019, 576(7787): 397-405.
- [81] WANG C, YANG S Y, LU H S, et al. A Natural Product from Polygonum cuspidatum Sieb. Et Zucc. Promotes Tat-Dependent HIV Latency Reversal through Triggering P-TEFb's Release from 7SK snRNP[J]. PLoS ONE, 2015, 10(11): e0142739.
- [82] LEE D Y, LIN X D, PASKALEVA E E, et al. Palmitic Acid Is a Novel CD4 Fusion Inhibitor That Blocks HIV Entry and Infection[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2009, 25(12): 1231-1241.
- [83] 赵晶, 张致平, 陈鸿珊, 等. 黄芩甙(昔)衍生物的合成及抗人免疫缺陷病毒活性研究[J]. 药学学报, 1998, 33(1): 22-27.
- [84] 张萍, 祝希娴. 甘草及其制剂药理与临床应用研究新进展[J]. 中草药, 1997, 28(9): 568-571.
- [85] PASKALEVA E E, LIN X D, DUUS K, et al. Sargassum fusiforme fraction is a potent and specific inhibitor of HIV-1 fusion and reverse transcriptase[J]. Virol J, 2008(5): 8.

基于指纹图谱结合化学计量法对不同干燥方式下西洋参皂苷类成分的分析

(正文见 21 – 25 页)



注: 1: Rg1 2: Re 3: Rb1 4: Rc 5: Rb2 6: Rd。
图1 12批西洋参饮片的HPLC指纹图谱及其对照图谱

图5 西洋参饮片PCA得分图

中医药治疗艾滋病的发展方向及机遇

(正文见 44 – 49 页)

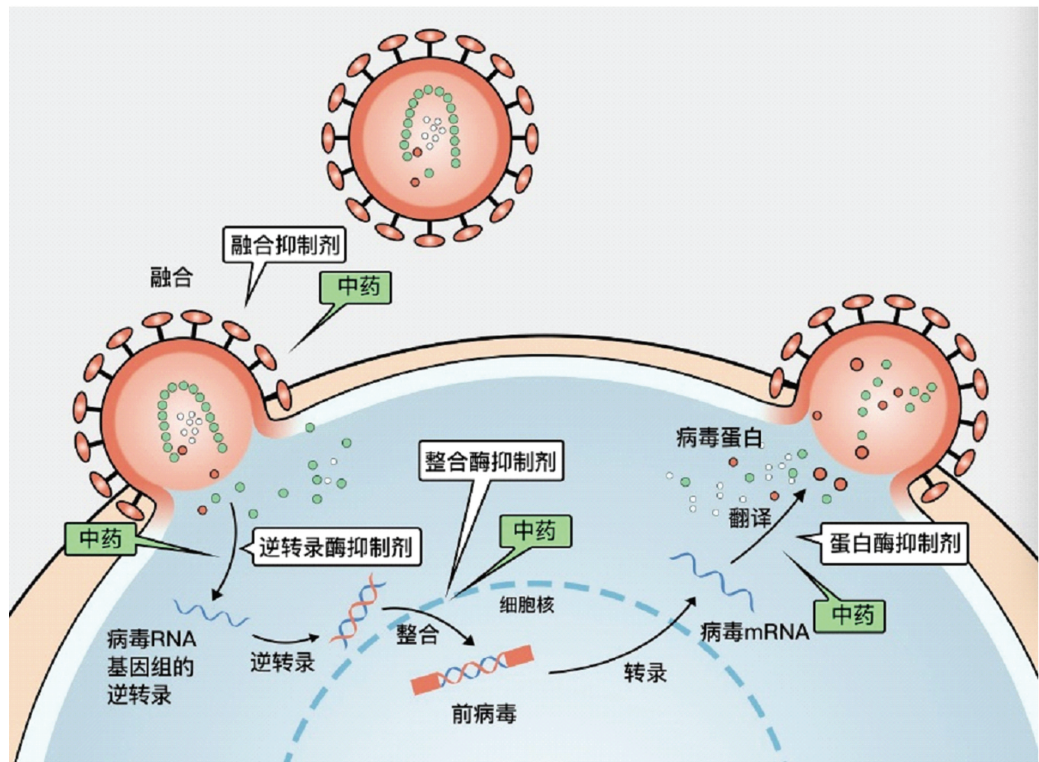


图1 中药抗艾滋病药物治疗的可能作用靶点