

综 述

艾滋病的中药治疗进展

吕 维 柏*

主题词 获得性免疫缺陷综合征/中医药疗法

艾滋病是当今举世公认的难治病,由于病毒的多变性及与人体细胞的整合,以致迄今既没有疫苗,也无法治愈。目前报告虽有不少西药能抑制艾滋病毒(HIV),但有三个缺点,即副作用大,价格昂贵,易产生耐药性。为了寻找治疗艾滋病的出路,许多学者把目光转向替代疗法,包括草药、针灸、气功等,成立了专门组织(OAM),拨经费来积极开发研制。根据我国国情,对于防治艾滋病,应采取“西医预防,中医治疗”的方针。

中草药在治疗艾滋病方面所起的作用,一是抗病毒,二是增强免疫。

艾滋病是由艾滋病毒引起的,在中医学中为毒(热)、为邪,有很多清热解毒方药可抑制 HIV 感染的细胞株,如黄芩、甘草、紫花地丁、天花粉等。当然要完全消灭 HIV 是很不容易的,但切断某个环节,阻断其发病过程,则完全是可能的。而且有些活血化瘀药和扶正药,也被证明有抑制 HIV 的作用。

艾滋病又称人体免疫缺陷综合征,病人的免疫功能严重受损,因而重建免疫系统功能十分重要。但西医学重抗 HIV 而轻免疫,认为增强免疫剂不能算作抗艾滋病药。相反,中医学一贯重视病人整体,重视扶正和增强免疫,强调扶正以祛邪。中医药中有调节免疫功能的方药很多,扶正是中医学的优势。

1 研究抗艾滋病中草药的方法和进展

综观抗艾滋病的中草药研究,大致可分为三个层次。

1.1 复方研究:这是中医研究的特点和优势。中医从古今,有大量的复方,它的优点是整体观,个体化治疗。不利的方面是方剂成分复杂。中国、日本、美国的临床研究者,用中药复方较多,非洲也有一些学者应用。

小柴胡汤:日本将小柴胡汤制成颗粒剂,辨病(艾滋病)而不辨证用药,取得疗效。并进一步研究其疗效

机理,发现能抑制 70% 艾滋病人逆转录酶(RT)活性^[1]及能抑制 PGE₂ 和过氧化物的产生,还能间接抑制 HIV 的复制。分解其方剂成分,发现其中的黄芩提取物有最强的抗 RT 作用,而黄芩甙和黄芩甙元是其有效成分。还发现该方可减少 AZT 的毒性。这项由日美两国科学家合作研究的成果有以下特点,即方剂固定,辨病不辨证;制成颗粒,质量稳定,便于服用;研究由浅及深,运用还原论的拆方法,找到有效成分;初步阐明机理(抑制 RT 和 HIV 复制)。这是研究复方较为成功的例子。

人参汤:即理中汤,它能增加已减少的具有抑制复制 HIV 功能 T₄ 细胞及 NK 细胞。人参中所含元素锗可提高肝脏解毒功能,能抑制 HIV。^[1]

中研一号方:根据在坦桑尼亚治疗艾滋病的经验组成的扶正祛邪方,由抑制 HIV 的紫花地丁和增强免疫的黄芪等 8 味中药组成。用于 HIV 感染者 52 例(24 例为 AIDS),总有效率为 51.92%。对猴艾滋病模型能降低外周血单核细胞(PBMC)的病毒滴度,抑制 HIV 及 RT 活性,提高 CD₄ 细胞数,诱生干扰素的产生等,并可看到淋巴细胞增生,其核修复,上述结果优于 AZT 对照组。

克艾可:这是以甘草为主的方剂。在坦桑尼亚治疗 HIV 感染者 112 例(72 例为 AIDS),获总有效率 46.43%。该药用于免疫抑制小鼠模型,对空斑形成试验、特异性玫瑰花形成试验、迟发型超敏试验等均显示有显著的免疫促进作用。对 SIV 和 HIV 均呈现抑制作用^[2]。

红宝方(Anginlyc):由人参、当归、枸杞子组成。在 18 例 HIV 感染者中,该药使 70% 病人的 T 淋巴细胞增加,抗 p24 抗体上升,观察 3 年,效果良好。

扶正袋泡冲剂:由黄芪、人参、刺五加、五味子等 16 味中药组成。用该药治疗 103 例 HIV 感染者,获总有效率 66.93%,较 40 例对照组(AZT)为优。

艾滋宁:由人参、白术、当归等 21 味中药组成,是气血双补,滋阴清热方。药后病人乏力、腹泻、咳嗽、发热好转,体重增加, T₄ 细胞数也显著增加^[2]。

生命泉方:组成不详,是一膏滋剂。治疗艾滋病 27

* 中国中医研究院基础理论研究所,北京东直门内北新仓 18 号(100700)

收稿日期:1996-09-15;修回日期:1996-11-18

例,获总有效率92.6%,优于对照组^[3]。

艾滋一号(中国一号)方:由冬虫夏草菌丝等组成,有明显的细胞免疫促进作用。可提高免疫低下的小鼠T细胞转化功能,使诱生的IL-2活性明显增高,T₄细胞增加,调节T₄/T₈比值,在体外有一定的抑制病毒作用^[4]。

其他有美国的七林草药方(含灵芝、黄芪、板蓝根等28种草药)、复方玉泉剂、乌干达的PCK-4方、坦桑尼亚的ELS复方、中国的艾滋可宁、双黄连粉针剂等^[5]。

在复方研究中,确认该方的疗效是第一位的,然后弄清其各个成分的作用也是必要的,拆方研究是肯定复方疗效后的进一步的研究方法。当然拆方不等于否定整方,整方和各个成分的比较研究还是必要的。

1.2 单味药研究

1.2.1 单味药筛选:现代医学在动物身上筛选单味药往往是研究工作的起点;但中医学则常以临床观察为起点,动物筛选实验是第二步。

美国张似满等用感染的H₉细胞系,筛选了27味清热解毒中药,发现其中11味有抑制HIV作用,如紫花地丁、夏枯草、穿心莲、金银花、螃蟹菊、牛蒡子、黄连、淫羊藿、紫草、狗脊贯仲、苦参等,但这些中药在细胞外并不能灭活HIV。分离部分中药的有效成分,紫花地丁为磺化多糖,夏枯草为夏枯草皂甙和硫酸多糖,螃蟹菊为双萜乳糖。AZT、紫花地丁、夏枯草的治疗指数分别为16:33:66^[6]。

美国李锡苓等用H₉细胞和MOLT-4细胞,筛选了56种中草药注射液,发现其中10种有抑制艾滋病毒感染的作用,如复方丹参注射液、银黄注射液、复方黄连素注射液、复方大青叶注射液、丹参注射液,其中以复方丹参和银黄注射液的效果最好,复方黄连素、丹参、丁公藤注射液还可抑制90%以上细胞的融合。

中国李泽琳等用MT-4细胞和HIV对55种中草药进行培养观察,发现其中12种有抑制艾滋病毒复制的作用,如黄连、紫花地丁、连翘、天花粉等。

中国罗世德在体外抗艾滋病毒试验中筛选了500种中草药,发现其中50种可抗HIV活性,如桑白皮、紫草、巴豆、槟榔、白头翁、防风、蔓荆子等^[7]。

中国关崇芬等用猴艾滋病毒(SIV)在HUT-78细胞系中观察40种中药的筛选试验,结果发现紫花地丁、天花粉、甘草甜素等有抑制艾滋病毒的作用^[2]。

中国金恩源在体外用艾滋病毒感染的MOLT-4细胞系,观察14种中草药抑制融合细胞形成的过程,发现丹参、柴胡、甘草甜素效果最好。

筛选有效中药是一个好方法,它网罗面广。但是,中药有12000种,方剂有10万多个。筛选对象选择哪

些,要事先有所准备。在动物身上筛选出来的有效中药,由于种属差异,与临床应用还有一定差距。

1.2.2 单味药研究:甘草:甘草中的甘草甜素(GL)被公认对HIV有抑制作用,人们发现,甘草甜素在HIV感染的细胞培养中,可抑制病毒的抗原表达、巨细胞形成及HIV的复制。其作用可能与阻碍HIV与细胞的结合有关。我们在坦桑尼亚用甘草制剂治疗112例病人,获得很好效果。

天花粉:天花粉能使细胞的核糖体灭活,引起胎盘的滋养细胞坏死而用于中期引产。天花粉素也称GLQ-223或Q物质,它能抑制HIV的复制及RT活性,选择性地杀死感染HIV的巨噬细胞。对艾滋病人,能使其T细胞增加,p24抗原下降。但有较明显的副作用,如头痛、发热等,目前已进展到二期临床试验^[8]。

苦瓜:也是一种引产剂。有使核糖体灭活作用,也是感染的巨噬细胞中HIV蛋白表达的有效抑制剂。在临床上,能使T₄细胞数明显增加。现从苦瓜中分离出三种蛋白,即 α -苦瓜素, β -苦瓜素和MAP-30,均有杀死感染的巨噬细胞作用^[9]。

藻类:(1)太平洋裂藻:其中的硫酸多糖SAE是RT的特异性抑制剂,可抑制HIV的RT。(2)红藻和褐藻:也含硫酸多糖,能干扰HIV的吸附及渗入过程,形成无感染力的多糖-病毒复合物。在体外能抑制HIV的复制。(3)鞘丝藻、纤维席藻:均属蓝藻门。从两种藻类的细胞提取物中分离出含磺酸的糖脂,此可抑制HIV的复制。

海绵:从贪婪偈海绵中分离出具有多种药理活性的物质Avarol及Avarone。两者均能抑制感染的H₉细胞的RT活性及HIV在H₉细胞中的复制^[10]。

黄芩:发现黄芩提取物(黄芩甙和黄芩甙元)有抑制HIV-RT作用,静滴黄芩甙元可使p24抗原降低,T₄细胞数上升^[11]。

马兜铃:我国许多单位通过实验研究证明,马兜铃对HIV有抑制作用^[11]。

贯叶金丝桃:其抗HIV的有效成分为金丝桃萜酮,在体外能防止感染细胞释放HIV,并防止游离的HIV感染健康细胞。也能显著延长感染小鼠的存活时间。在艾滋病人身上,能抑制淋巴细胞和单核细胞内的HIV,持续改善T₄细胞^[12]。

麝香:用MT-4细胞株观察体外抗HIV活性试验,用细胞存活和抑制巨细胞形成作观察指标,结果发现麝香的水提液有高度的抗HIV活性。

芦荟:药后可改善HIV感染病人症状,体外试验发现芦荟能防止HIV侵犯T细胞,p24抗原显著下降。在HIV外膜结合点上形成异常蛋白,从而使HIV灭活^[12]。

白屈菜：是常用的民间草药。该药含有芳香性生物碱，它对 HIV 的 RT 有抑制作用。白屈菜素中的硫磷酸胺对 HIV 有抑制作用，它可中度抑制 RT^[13]。

姜黄：用基因工程的细胞来寻找 HIV 的 LTR(长末端重复)抑制剂，姜黄素即为其中之一，它对急性和慢性 HIV 感染都有效。但大量应用在大鼠中可诱发胃溃疡。

雷公藤：雷公藤毒甙(LGTDD)具有显著的抗 HIV 作用。生物活性研究表明，从 LGTDD 中分离出的萨拉子酸对 HIV-RT 活性和感染 HIV 的 H₉ 细胞有抑制作用^[14]。

大叶胡同：生长在沙捞越，属于藤黄科，具有治疗癌症和艾滋病的有效成分，其中有药用价值的是 Teysmanii 和 Leanigerum 两个不同品种。

叶下珠：叶下珠属植物的提取物是一种体外的强有力的 HIV 抑制剂。

海索草叶：在体外试验中发现干海索草叶的天然提取物可抑制 HIV 的复制及合胞体的形成。该药的有效成分是咖啡酸，它有抗 HIV 活性。

蓖麻油：蓖麻蛋白中含有可在血液中跟踪和杀死 HIV 感染细胞的物质。

灵芝：灵芝提取液在体外对 T₄ 细胞有免疫调节作用，其作用对受 HIV 感染的细胞较为显著。10mg/ml 是增加巨噬细胞的 T₄ 表达的最有效浓度。

食用蕈：从食用蕈中分离出云芝多糖(PSK)，用 MT-4 细胞作实验证实，PSK 有抑制 HIV 作用，能抑制巨噬细胞形成，也能阻滞 HIV 的播散。从香菇菌丝中提取的糖蛋白(LEM)加于感染 HIV 的培养细胞中，可抑制 HIV 感染，防止 HIV 侵入 T 细胞，抑制 HIV 复制。而从香菇中提取的香菇多糖则可使 HIV 诱生的细胞病理效应和抗原表达完全被抑制，也能阻滞 HIV 诱生的合胞体形成，抑制 HIV 和靶细胞的结合^[5]。

田基黄：从田基黄中提纯的生物碱田基黄素，体外试验已证明能阻滞 HIV 复制中的几个环节^[14]。

此外还有大豆皂甙、棉酚、秘鲁钩藤、苡仁、大蒜、澳大利亚栗果树、三七、绞股蓝、党参、当归、黄芪、熟地、百合、天冬、茯苓、杜仲、枸杞子、山萸肉、刺五加、五味子、菟丝子、生姜、麦冬、白术、西洋参、白花蛇舌草、蒲公英、山豆根等^[5,15]，都曾在实验中观察到有抗 HIV 作用。

这方面的资料还有不少。总的说，如何从众多的中草药中发掘出有效的抗艾滋病中药？笔者认为，可以从大规模筛选着手，也可以广泛从民间药中搜集，更可以从治疗其它病，特别是从抗癌中药中筛选移植。

1.3 药物成分研究：不同药物成分具有不同作用，在单味药取得疗效的基础上，必然要进入分离有效成分这一层次，以便弄清药物的作用机理和质量控制等问题。

多糖类：多糖类结构复杂，较难研究，其有免疫调节或增强作用，如硫酸多糖可以与 gp120 结合，干扰 gp120 与 CD₄ 分子的结合与合胞体的形成，干扰 HIV 的吸附及渗入细胞的过程，抑制 HIV 复制。还可加强网状内皮细胞的吞噬作用，激活巨噬细胞和 T 细胞活性，增强细胞免疫反应和补体的活性等^[16,17]。从红藻中提取 SAE 多糖组分和从褐藻中提取的多糖，体外实验可抑制 70% HIV 复制，还能干扰 HIV 吸附于 CD₄ 淋巴细胞。有些藻类(褐藻、蓝藻)中的多糖能抑制 RT。水溶性夏枯草素是碳酸化多糖，它和香菇多糖的作用机理都是阻碍 HIV 与靶细胞结合。在有多糖结构的中药中，白芷、当归、红花、黄芪等均具有较高的诱生干扰素活性。

生物碱：栗树精胺是一种糖基化抑制剂，能抑制 HIV 颗粒装配及成熟，干扰 HIV 糖蛋白的加工及艾滋病病毒外膜蛋白糖基化的完成^[19]。从蓝桉的叶和花萼中分离出了 5 种 HIV-RT 的抑制剂，白屈菜中的芳香性苯菲啉生物碱的作用亦是抑制 RT。原小檗碱型生物碱，非洲防己碱碘化物，异喹啉生物碱和苄基菲啉类生物碱也均有抗 RT 活性。从柔枝槐根部提取的苦参碱，治疗 HIV 感染也有效。

黄酮类：从抑制 RT 试验中发现黄芩甙元、木犀草素、槲皮素等 8 种成分具有活性，前两者活性最高。甘草异黄酮可抑制 HIV 的增殖^[20]。金丝桃酮可明显抑制 HIV 成熟过程的最后阶段。桑白皮中的黄酮也可抑制 HIV-RT。

萜类：属于倍半萜的棉酚和大豆中三萜皂素和三萜均有抑制 HIV 作用。败酱属植物黄花龙耳种子中分离得到环状三萜，有抗 HIV 活性。皂角和肥皂荚皂甙分离出皂角皂甙 G(1)和肥皂荚皂甙 G(2)，在 H₉ 细胞系中具有抗 HIV 复制作用。

蛋白质类：芦荟的有效成分 Carrisyn 是大分子糖蛋白，它能促进 T₄ 细胞和巨噬细胞增加，诱生干扰素和白细胞介素^[21]。天花粉素也是一种高度提纯的蛋白，它能切开核糖体，能选择性地杀死受 HIV 感染的巨噬细胞，并可影响细胞免疫和体液免疫。从苦瓜中分离的 α- 苦瓜素、与 β- 苦瓜素，也能使核糖体灭活。蓖麻毒蛋白 A 键也有抑制 HIV 作用。从葫芦科欧洲蕨属分离出小檗香胶素是一种单链失活核糖体蛋白(RIP)，它能选择地抑制 HIV-1 感染的淋巴细胞生长^[22]。

其它：从锦熟黄杨的叶、木质、根或根皮提取甾

醇,用于防治 HIV 阳性病人,能增加 T₄ 细胞数,抑制细胞病变作用和 RT 活性。鼠李叶中分离得到酚性化合物的混合物,作为治疗艾滋病药物,其疗效比异丙肌醇和胸腺素为佳。从五爪金龙中提取木脂素,它能抑制 HIV 感染^[22]。

总之,如何从极为丰富的中草药宝库中发掘出有效的治疗艾滋病药物来,是摆在我们面前的极其迫切、又十分艰巨的任务。只有采取正确的思路和方法,根据临床经验、动物实验、药物特点,多层次、全方位地开发,才有可能取得成功。

2 我国研制抗艾滋病药物的情况

国内研制生产的中药抗艾滋病药不多,据不完全统计,有中研一号方(艾克冲剂)、克艾可、红宝方、扶正袋泡冲剂、艾滋宁、生命泉、中国一号方、艾滋可宁、双黄连粉剂、21 世纪康宝、密林王、艾滋康等。在上述方剂中,可以看出:(1)多数属复方,仅少数为单方;(2)扶正复方占大多数,祛邪及兼具扶正祛邪者占少数;(3)所用指标绝大多数为免疫指标,用病毒学指标者占少数。而国外则每一种药物免疫病毒指标必做;(4)实验研究所用动物模型多半为小鼠,用猴者仅属个别;(5)临床试验多半是在国外,在国内者(云南)为少数;(6)由于种种原因,国内方剂均保密,未公开;(7)在我国,由于资金来源有限,国家大量投资不可能很多,商业投资由于风险较大,获利不易,故投入不多;(8)由于医学体系不同,很难吸引国外投资。有些指标如在用中药后出现的血清抗体阴转,又得不到国内国际承认,以致国际上认为中医药的疗效有限,吸引力不大;(9)由于经济力量薄弱,参加国际学术交流活动不多,中医药的特点和成就鲜为人知,从而影响国际上对我国中医药成就的认识。

今后,临床要加强扶正中药,免疫、病毒药物配合应用,要中西药配合,大小动物模型结合。避免使用稀缺中药,多用片剂、冲剂、胶囊剂。在抗艾滋病中药的

管理方面,要严格实行新药审评办法,审评程序可以从快从简,但要求不能降低。要保护发明者的知识产权,但处方必须公开,以保健品名义报批者必须同样严格。在临床试用例数方面可以放宽,但必须有临床验证材料,指标要客观严格。国内临床基地缺乏,可以引用国外基地的材料,同时注意加强国内临床药理基地的建设。为此,必须增加这方面的投入,深入研究,使中医疗效更具说服力。

3 参考文献

- 1 钟达锦,等. 艾滋病的中医疗治. 济南:山东科技出版社, 1990: 60.
- 2 吕维柏,等. 中医疗治研究艾滋病实践论文汇编. 北京:人民卫生出版社, 1992: 10.
- 3 黎明,等. 中国性病艾滋病防治. 1996; (2): 1: 26.
- 4 唐照亮,等. 安徽中医学院学报 1992; 11(1): 2.
- 5 吕维柏,等. 艾滋病中西医结合防治学. 北京人民卫生出版社, 1994: 177.
- 6 Chang RS, et al. Antiviral Res 1988; (9): 163.
- 7 Luo SD, et al. X Internat Conf on AIDS. Berlin 1993: A25-0556.
- 8 Zhang QC. Compound Q. OHAI Press 1990; 12.
- 9 Zhang QC, et al. J of Naturopathic Med 1992; (3): 1: 65.
- 10 李青选. 中国海洋药物杂志 1993; (1): 22.
- 11 吴伯平,等. 中医杂志. 1995; 36(6): 367.
- 12 Hahn G. J of Naturop Med 1992; 3(1): 94.
- 13 D'Adamo. J of Naturop Med 1992; 3(1): 31.
- 14 苏玉珂,等. 中草药. 1992; 23(7): 365.
- 15 吴伯平,等. 中国中西医结合杂志. 1991; 11(8): 497.
- 16 朱元龙. 中国中药杂志. 1991; 18(12): 707.
- 17 李英富. 中国药学杂志. 1994; 29(12): 707.
- 18 Marx SK. Science. 1989; 244: 257.
- 19 Brinker F. J of Naturop Med 1992; 3(1): 93.
- 20 唐小山,等. 中医杂志 1992; (3): 39.
- 21 The Pharmaceutical J 1995; 254(0838): 583.
- 22 刘智勇,等. 天然产物的研究与开发. 1994; 6(4): 85.

• 征 文 •

●经国家中医药管理局医政司胸痹急症协作组研究决定于 1997 年第三季度召开“**中医对冠心病、心律失常科技研讨会**”

征文内容:冠心病的流行病学研究;中医、西医、中西医结合对“心悸”“心律失常”“胸痹”“冠心病”的理论与实验研究;冠心病、心律失常动物模型的研究;冠心病、心绞痛、心肌梗塞、心律失常的诊断和疗效标准研究及其评价;临床与实验研究,药物筛选标准或指标及其评价,诊治的新技术、新方法;当前对冠心病、心律失常药物及保健品的应用与评价。医药保健品医疗器械展示,有关图书展销及中医药科研成果转让。全文在 5 千字左右,附 5 千字以内的中、英文摘要各 1 份,4 百字稿纸抄写,请加盖公章,每篇征文收审稿费 20 元。论文统编由出版社出版发行,并发论文证书。

来稿费用请于 1997 年 8 月 31 日前寄至北京中国中医研究院广安门医院 冯玲、张斗满收,邮编:100053,联系电话:63013311-926。会议

具体时间、地址另通知。

●全国中医药学会内科肝胆病专业委员会定于 1998 年 4 月在南京召开“**第 8 届肝胆病学术会议**”。

征文内容:中医及中西医结合治疗各型病毒性肝炎、肝硬化、肝癌的临床及实验研究、治疗胆囊炎、胆石症的临床及实验研究。上述肝胆病中医证候学的理论探讨、文献整理、科研方法、科研思路,多学科及边缘学科的研究等。论文要求限于 4 千字以内,并附 4 百字摘要及加盖单位公章。已公开发表或已在其它全国性学术会议宣读过的论文请勿投稿。诊断、辨证、疗效判定标准采用全国会议标准者优先录用,详见《中医杂志》1992 年第 5、6 期《全国中医肝病第六届学术会议论文汇编》。乙肝及丙肝的治疗侧重于治疗思路的拓展和设立科学、严格的对照组。

来稿时将单位全称、详细地址、邮编、作者姓名、职称职务、作者年龄等情况写清。请于 1997 年 12 月 31 日前寄到北京东四十条 27 号车念聪收,邮编:100007,电话:64040456。