

综 述

中医药防治艾滋病基础研究进展

黄世敬* 危剑安* 黄霞珍*

主题词 获得性免疫缺陷综合征/中医药疗法

艾滋病(获得性免疫缺陷综合征,AIDS)是20世纪末出现的新型重大传染病,以传播迅速,死亡率高引起人们的极大关注。开展中医中药的研究,是寻找有效治疗艾滋病方法的途径。现就十几年来,中医药防治 AIDS 基础研究综述如下。

1 抗 AIDS 中药的筛选

1.1 模型的选择:世界卫生组织(WHO)曾提出 AIDS 的动物模型应具有以下特征:(1)实验病毒应系人类免疫缺陷病毒(HIV);(2)宿主应是小动物,价格低廉,易于繁殖;(3)宿主免疫学背景已建立,免疫试剂、尤其是淋巴细胞亚群的试剂是经过标准化的销售产品;(4)传播途径与感染后的症状体征等临床表现与人类艾滋病类似。但全部满足上述要求的动物模型至今尚未建成。1989 年 WHO AIDS 全球规划动物模型专家小组推荐猴免疫缺陷病毒(SIV)诱发的猴 AIDS 模型为疫苗、抗 AIDS 药物治疗和免疫调节剂筛选的动物模型,被誉为“黄金标准”。该模型已应用于中医药的研究。随着研究的深入,目前研究出不少可供药物筛选用的细胞系,如 HIV 可采用相应的 H9、MOLT-4 及 MT-4 细胞系,对药物的筛选具有重要意义,有学者用 SIV 与外周血淋巴细胞组成系统进行中药筛选^[1]。或用 HIV-逆转录酶(HIV-RT)作为靶酶筛选中药。

1.2 单味药及有效成分的筛选:近 20 年来,国内外从单味中草药中寻找抗 AIDS 药物的研究异军突起,并且已经发现的一些活性较强的抗 HIV 药物。美国加州大学张以满和香港中文大学杨显荣对 27 种清热解毒药进行试验,发现具有抑制 HIV 作用的药物有螃蟹菊、穿心莲、贯众、苦参、黄连、淫羊藿、紫草、金银花、牛蒡子、夏枯草、紫花地丁、狗脊^[2]。罗世德等^[3]筛选了 700 种常用中药,90 种(占 13%)有抑制 HIV 的作用,包括桑白皮、紫草、巴豆、防风、漏芦、蔓荆子等;金思源等^[4]在体外用 HIV 感染的 MOLT-4 细胞系,观察 14 种中药,以丹参、柴胡、甘草抑制融合细胞形成效果好。Kusumoto^[5]研究了 30 种印度尼西亚植物药的甲醇和水提取物对 HIV-蛋白酶的抑制作用,发现桃灰心木茎皮和榄仁树属植物果皮的甲醇提取物及虾子花的花和叶的甲醇和水提取物均显示了较强的蛋白酶抑制作用。我国有人^[3]在日本对 14 种中药进行体外实验,结果发现丹参抗 HIV 的作用最强。关崇芬等^[6]运用 SIV 筛选抗 AIDS 中药或中药有效成分 40 余种,结果发现,其中天花粉、紫花地丁、甘草等 5 种中药有大于 50% 的 SIV 抗原阳性细胞抑制率。郑永唐

等^[5]以药物对合胞体形成的抑制和对细胞的毒性作为检测指标,应用猴 AIDS 型逆转录病毒(SRV)/Raji 细胞系统建立了体外筛选抗 AIDS 药物的实验模型。AZT 和天花粉蛋白可显著地抑制 SRV 诱导的合胞体形成,它们的选择指数(SI)分别为 13500 和 8812。用该模型筛选了 46 种来源于天然资源的化合物,结果表明有 11 种天然化合物有明显的抗病毒活性。郑永唐等^[6]进一步以化合物对 HIV-1 诱导 C8166 细胞形成合胞体的抑制实验和化合物对 HIV-1 感染细胞的保护实验作为初筛方法,筛选了来源于 7 科 17 种植物的 47 个样品,其中 8 个样品经测定是核糖体失活蛋白(RIPs),其余为粗提蛋白。进而测定了初筛有抗 HIV 活性的化合物对共培养、急性和慢性感染的 HIV-1 p24 抗原表达水平的影响,用间接荧光染色检测这些化合物对 HIV 抗原阳性细胞率的影响,以确证其抗 HIV 活性。结果表明,天花粉蛋白(TCS)、南方栝楼蛋白峰 V、南方栝楼蛋白峰 IV 均显著地抑制合胞体的形成;巴豆、丝瓜蛋白、油瓜根蛋白等有一定的抑制作用。老鼠拖瓜蛋白、大叶木鳖子根蛋白、西双版纳根 II 等粗提蛋白有显著抑制作用^[6]。HIV 逆转录酶是 HIV 复制的关键酶,可作为靶酶用来筛选药物,唐小山^[7]对 HIV-1P66 逆转录酶(HIV-RT)活性检测,有 32 种中药提取物或成分药对 HIV-RT 有不同的抑制作用。抑制率在 50% 以上者有虎杖提取物、MBAA、MBAH1、MBAH2、三七粉、白毛夏枯草黄酮、马兜铃酸等;抑制率在 30% 以上者有三七皂甙 R1、马钱子碱和厚朴粉、异黄酮、小蘗胺等;抑制率在 30% 以下者有人参粗提物、半夏、大青叶、甘草、猕猴桃、柴胡等的茎提取物、芍药甙、鱼腥草、梔子甙、厚朴酚、大黄酚、丹皮酚、淫羊藿甙、联苯双酯、一叶萩碱等。美国国立癌症研究所从植物药中进行抗 HIV 药物筛选,发现雷公藤毒甙有抗 HIV 作用,进一步分离及抗 HIV 活性研究发现,雷公藤毒甙中的萨拉子酸对 HIV 逆转录酶活性和 HIV 在 H9 淋巴细胞中的复制有抑制作用^[7]。

除对天花粉蛋白、甘草甜素等的抗 HIV 作用研究较为深入外,其他一些中草药及其有效成分亦受到关注^[8-10],如五味子、番荔枝、珠子草、羊开口、土贝母、桑、小蘗胺(berbamine)、兴安升麻、苦瓜、藻类、海绵、马兜铃、贯叶金丝桃、麝香、芦荟、白屈菜、姜黄、蓖麻油、五灵脂、食用草、田基黄、红茶、黄芩、越紫草。此外还有大豆皂甙、棉酚、秘鲁钩藤、慈苡仁、大蒜、三七、绞股蓝、党参、当归、黄芪、熟地黄、百合、天冬、杜仲、枸杞子、山茱萸、刺五加、菟丝子、生姜、麦冬、白术、西洋参、白花蛇舌草、蒲公英、山豆根等。Aruoma 等^[11]用除臭的迷迭香和普罗旺斯混合物的油性提取液在体外试验具有抗氧化和抗病毒作用。这两种药物在非常低的浓度抑制 HIV 感染,但具有细胞毒性。该草药的主要活性成分 carnosol 和 carnosic 酸,经纯化的 carnosol (8mM 浓度)具有明确的抗 HIV 活性,没有细胞毒性。(1)

* 中国中医研究院广安门医院艾滋病研究室,北京市宣武区北线阁 5 号(100053)

收稿日期:2001-09-12;修回日期:2002-03-07

Mekkawy^[11]从混有 12 种已知化合物的 *Ganoderma lucidum* 果味体甲醇提取物中分离出来的 ganoderic acid- α 是一种新型高氧和性三萜, 浓度在 0.17~0.23 mM 就达到对 HIV-1 PR50% 的抑制效果。Chen 等^[12]从 *Kadsura lancilimba* 的根茎中分离出来 3 种新的三萜内酯, 亦具有抑制 HIV 复制作用。

1.3 复方的筛选: 国内外对复方抗 HIV 的研究较少, 比较突出的是日本对小柴胡汤抗 AIDS 的研究, 小柴胡汤能抑制 HIV 逆转录酶活性, 提高 AIDS 患者的免疫功能, 与 HIV 感染的单核细胞作用所诱导出的白细胞介素 1 可促进淋巴细胞产生白细胞介素 2^[3]。美国加州大学李锡苓等^[13]对 56 种临床上常用的、无毒的中草药注射液筛选在 H9 细胞上和 MOLT 细胞上抑制 HIV 的活性作用, 发现其中的 10 种有抑制 HIV 感染作用, 即复方丹参注射液、银黄注射液、复方黄连注射液、冠心病注射液、红茴香注射液、复方大青叶注射液、丹参注射液、丁公藤注射液、刺五加注射液和牛黄醒脑注射液。观察其 50% 和 90% 抑制剂量, 以丹参和银黄注射液为优, 复方黄连素、冠心宁、丹参、丁公藤注射液还有抑制 90% 以上的细胞融合作用。金思源^[7]观察到 12 种中药和甘草甜素及小柴胡汤会引起明显的对融合细胞的抑制作用。人参汤亦具有抗 HIV 活性, 国内研制的“龙凤洗液”对 HIV 亦有很好的杀灭作用^[3]。倪燕萍等^[14]对云南少数民族民间药复方制剂“艾泰定”在动物体内外对病毒抑制作用进行了研究, 体外对 HIT-1 有抑制作用, 猴体内对 SIV 有抑制作用。实验表明, 沈阳永正集团研制的静脉注射液“黄参苓”对 HIV-1 病毒具有灭活及完全的抑制作用^[15]。

此外, 中研一号(紫花地丁、黄芪等 8 味中药)、红宝方(人参、当归、枸杞子)、扶正袋泡冲剂(黄芪、人参、刺五加、五味子等 16 味中药)、艾滋宁(黄芪、白术、当归等 21 味中药)、生命泉方(组成不详)、艾滋一号方(冬虫夏草菌等)、美国的七林草药方(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 复方等, 对抗 HIV 及治疗 AIDS 均有一定作用^[9]。

2 抗 AIDS 的相关基础研究

为了筛选有效的抗 AIDS 药物, 除对血浆和血清中抗原、抗体及病毒滴度的检测及免疫活性细胞外, 一些相关研究对中医药疗效判断及其机理研究亦有重要意义。

2.1 淋巴结病理组学变化: 卢耀增等^[16]用中药 1 号治疗 SIVmac 感染猴 2 只, 给药 6 周后, 治疗组病毒血症在感染后 4 周消失, 对照组病毒血症持续至 14 周。淋巴结病理组织学显示, 治疗组淋巴结滤泡数量较多, 淋巴组织修复较好, 结构基本保持原来状态。对照组淋巴结滤泡数量减少, 并有滤泡耗竭现象。中药 1 号治疗模型猴 2 只, 给药 8 周后经病毒学检查, 治疗和不治疗的猴无差异。淋巴结病理组织学表明, 治疗猴淋巴结的结构和滤泡有明显修复现象。对照猴淋巴结滤泡大量减少, 出现滤泡耗竭和纤维化现象, 并死亡 1 只。

2.2 免疫调节效应: 李康生等^[17]用 MTTI 法观察已经用于 AIDS 治疗的有效中草药 ZL 体外对免疫细胞的激活效应。结果表明, 大剂量 ZL 对脾细胞有细胞毒效应, ZL25-200 μ g/ml 可激活脾细胞, 其激活百分率达到 128%。ZL 对胸腺细胞无明显

激活作用。ZL 对脾细胞 ConA 协同刺激亦无明显作用。贾宽等^[18]通过体外实验, 观察了中药扶正袋泡剂对小鼠脾细胞增殖及 LAK 细胞活性的影响。实验表明, 当中药扶正袋泡剂浓度在 10^{-4} ~ 10^{-6} 时对亚适量 Con-A 刺激小鼠脾细胞增殖有明显的促进作用, 在无 Con-A 存在时, 中药扶正袋泡剂对小鼠脾细胞增殖也有类似作用; 当扶正袋泡剂浓度在 10^{-3} 时对亚适量 rIL-2 诱导 LAK 细胞活性有明显的促进作用。蒋岩等^[19]以脾指数、病毒抗原阳性细胞、血清 IgG 和脾细胞对刀豆蛋白 A 的刺激应答为指标, 用 LP-BM5-C57BL/6 鼠 AIDS 模型评价了虎杖水提液的抗病毒作用。结果显示, 虎杖水提液可以部分地抑制 LP-BM5 病毒导致的 C57BL/6 鼠的脾肿大, 免疫抑制和病毒血症; 病毒接种前和接种同时给药效果较好, 接种 1 星期以后开始的治疗对感染鼠的各项异常指标没有明显的改善作用, 提示早期用药效果较好; 持续给药可以部分地控制感染鼠脾肿大和脾细胞对刀豆蛋白 A 的刺激应答降低, 但对高球蛋白血症的改善作用是非持续性的。关崇芬观察甘草提取物制剂“克艾可”对正常小鼠及免疫受抑制小鼠的空斑细胞形成测定法、特异性玫瑰花形成试验及迟发型超敏试验均显示有明显的免疫促进作用^[7]。杨文雄等^[24]报道在 HIV-1 体外试验中, 由上海雄琪生物制品有限公司等单位研制的 XQ-9302 中药制剂对 MT-4 淋巴细胞有显著的保护作用。

2.3 对微量元素硒的研究: 硒是十分重要的微量元素, 它构成谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性中心, 硒可增强该中心的活性, 加速对自由基的破坏, 保护细胞膜, 它能刺激 IgG 和抗体的产生, 低硒不能维持免疫功能, HIV 感染者 T 细胞减少, 血硒降低, GSH-Px 活性降低; 在提高血硒后, 粒细胞的吞噬作用明显增强, 淋巴细胞也产生最佳功能, NK 细胞活性增强。血硒水平与 CD₄ 水平呈正相关, AIDS 患者免疫功能低下, 除 HIV 破坏免疫功能外, 与低血硒也有关^[20]。补硒能延长患者的无症状阶段, 对有症状者则能改善生活质量。山本等^[21]发现从红藻中提取的硫酸多糖, 可抑制 HIV 的逆转录酶, 在 MT-4 细胞中, 它能抑制 HIV 感染和细胞病理现象(CPE), 抑制 HIV 复制。从委内瑞拉的红藻提取的硫酸半乳糖(GS)抑制合胞体形成, 抑制 HIV-1 和细胞结合等。陈春英等^[22]研究着叶多糖及其衍生物硫酸酯多糖和硒酸酯多糖对小鼠 AIDS 的治疗作用。结果, 硫酸酯多糖 50mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹(ip)具有较好地抑制小鼠脾肿大、血清 IgG 增高的作用, 硒酸酯多糖在两种给药方式中有一定的保护作用。

2.4 对脂质氧化和前列腺素 E₂ 的影响: 陈春英等^[22]采用 LP-BM5 鼠白血病病毒(MuLV)感染 C57BL/6J 小鼠的方法建立 AIDS 模型。首次发现感染小鼠出现 GSH-Px 活力下降, 脂质过氧化产物升高, 这与 HIV 感染的患者的症状是一致的。硒多糖对提高机体的抗氧化功能有较好的作用。因此认为, 作为抗氧化剂和免疫增强剂的微量元素硒和多糖类可能对 HIV 感染的患者有一定的治疗作用。Miyamoto 等^[23]研究了中药小柴胡汤对 HIV 感染者多核细胞(PMNC)过氧化物和白三烯(LTB₄)、单核细胞前列腺素 E₂ 产生的影响。小柴胡汤抑制各组(包括健康对照组)用醇散(Zymasan)刺激单核细胞 PGE₂ 的

产生,而且还抑制 FMLP 刺激后多核细胞过氧化物的产生。另一方面,钙离子体 A23187 刺激 PMNC 时,小柴胡汤增加 LTB₄ 的产生。结果表明,小柴胡汤对单核细胞和多核细胞的过氧化物或前列腺素有不同的作用。因此表明,抑制 PGE₂ 或过氧化物产生将直接抑制 HIV、LTB₄ 的增加,对提高 HIV 感染者的免疫功能具有一定作用。

3 结语

回顾 10 多年来中医药治疗 AIDS 的研究成果,发现了许多有效方药。但还存在一些问题:(1)缺少中医基础理论的研究,多着眼于抗 HIV 作用和提高免疫力方面,而对其作用机理多不深入,且往往脱离中医整体观和辨证论治。(2)缺乏理想的动物模型,由于 HIV 的变异性和动物种属的差异性,许多研究成果难以应用于人体。(3)研究缺乏大范围的协作,尤其缺乏国际合作。(4)观察指标的片面性,或缺少随机对照研究,常导致一些研究结论可信度降低。(5)科研工作延续性不够,对艾滋病研究由于存在认识上的差异和疾病的特殊性,一些初有成效的研究,往往因为人员、资金等方面的原因,难以深入。有鉴于此,今后应充分发挥中医药优势,结合临床,进一步筛选中药复方、单味中药及有效成分,寻找最佳治疗方案,采用先进的动物模型和实验指标进行中医药防治 AIDS 的研究。

参考文献

- 1 关崇芬. 中医治疗艾滋病的实验研究进展. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(4): 58-60.
- 2 朱丽江. 抗艾滋病病毒(HIV)中草药及方剂研究进展. 中国中医药信息杂志, 1996, 3(3): 17.
- 3 周建伟, 张凡. 艾滋病的中医药研究国内外进展. 四川中医, 1996, 14(5): 17-18.
- 4 关崇芬, 王忆浙. 运用猴免疫缺陷病毒筛选抗艾滋病中药的实验研究. 中国中西医结合杂志, 1993, (3): 162-163.
- 5 郑永唐, 贾昆龙, 王金焕, 等. 用猴艾滋病 D 型逆转录病毒筛选抗艾滋病药物实验模型的建立及应用. 中国病毒学, 1997, 12(1): 61-65.
- 6 郑永唐, 贾昆龙, 金善伟. 17 种植物中蛋白质提取物的抗 HIV-1 活性. 中国病毒学, 1998, 13(4): 312-321.
- 7 张天明, 周筱曼, 李秀玲. 中药抗艾滋病的研究进展. 福建中医药, 1995, 26(1): 45-46.
- 8 郑敏, 陈鸿珊. 中草药及其有效成分抗病毒研究进展. 中草药,

- 1998, 29(9): 632-635.
- 9 吕维柏. 艾滋病的中药治疗进展. 中医杂志, 1997, 38(6): 368-371.
- 10 Aruoma OI, Spencer JP, Rossi R, et al. An evaluation of the antioxidant and antiviral action of extracts of rosemary and Provençal herbs. Food Chem Toxicol, 1996, 34(5): 449-459.
- 11 el-Mekkawy S, Meselhy MR, Nakamura N, et al. Anti-HIV-1 and anti-HIV-1-protease substances from *Ganoderma lucidum*. Phytochemistry, 1998, 49(6): 1651-1657.
- 12 Chen DF, Zhang SX, Wang HK, et al. Novel anti-HIV lincilactone C and related triterpenes from *Kadsura lancilimba*. J Nat Prod, 1999, 62(1): 94-97.
- 13 吴伯平, 翁心愚. 美国中医药治疗艾滋病进展. 中医杂志, 1995, 36(6): 367-369.
- 14 倪燕萍, 张新生, 伍治平, 等. “艾泰定”抑制病毒作用. 中国民族民间医药杂志, 2000, (4): 221-223.
- 15 曹玄林. 中草药治疗艾滋病获得突破性进展. 河北中医, 1999, 21(2): 123.
- 16 卢耀增, 吴小娟, 何伏秋, 等. 中药 1 号治疗 SIVmac 感染猴和艾滋病模型猴的观察. 中国性病艾滋病防治, 1995, 1(2): 35-41.
- 17 李康生, 董菁, 高明霞, 等. 抗 AIDS 药物 ZL 体外对免疫细胞的激活效应及抗肿瘤作用. 汕头大学医学院学报, 1998, 11(3): 4-6.
- 18 贾宽, 毕凤贤, 胡桂清, 等. 中药扶正袋泡剂体外对小鼠脾细胞增殖及 LAK 细胞活性的影响. 中国实验临床免疫学杂志, 1996, 8(1): 45-48.
- 19 蒋岩, 王红霞, 鲍作义, 等. 用鼠艾滋病模型评价虎杖水提液的抗病毒作用. 中国病毒学, 1998, 13(4): 306-311.
- 20 吕维柏, 唐家骏, 黄尧洲, 等. 新世纪康保治疗 43 例艾滋病病人的临床报告. 中国性病艾滋病防治, 2000, 6(3): 168-169.
- 21 Yamamoto N. WHO meeting on Screening of Natural Products for Anti-HIV Activity. 1989, 2: 1-4.
- 22 陈春英, 蒋岩, 周井炎, 等. 薯蓣多糖及其衍生物对小鼠艾滋病作用的研究. 中国药理学通报, 1999, 15(4): 336-340.
- 23 Miyamoto K, Lange M, McKinley G, et al. Effects of sho-saiko-to on production of prostaglandin E₂ (PGE₂), leukotriene B₄ (LTB₄) and superoxide from peripheral monocytes and polymorphonuclear cells isolated from HIV infected individuals. Am J Chin Med, 1996, 24(1): 1-10.
- 24 杨文雄, 康来仪, 潘孝彰, 等. XQ-9302 中药制剂对艾滋病疗效的初步研究. 上海中医药杂志, 1999, (1): 4-8.

(上接第 850 页)

平肝熄风。

某副主任医师:患者病情繁杂,西医诊断牵涉到两大系统。中医“喘证”、“胸痹”关系心、肺两脏。心者君主之官,肺者相傅之官,心主血脉,肺主气,二者同居胸中,在功能上不可分割,在病理上互相影响,故辨证应综合分析,勿犯“头痛医头,脚痛医脚”之虞。目前患者的主要痛苦是喘息难以缓解。喘证病机不外乎气机升降出纳失常,或因气虚或因邪阻。此患者虚实夹杂,以虚为主。非但肺虚,心气亦虚,用生脉散兼顾二脏,切合病机。建议再加入黄芪 30~60g 大补元气以助宗气,宗

气旺盛推动有力则心流畅,肺气升降复常,胸闷、喘息可愈。同时可少加活血之品疏通血脉以助气血运行。处方:黄芪 30g, 西洋参 15g, 麦冬 30g, 五味子 6g, 玄参 30g, 葶苈子 30g, 桑白皮 15g, 瓜蒌 30g, 黄连 9g, 黄芩 15g, 僵蚕 10g, 地龙 15g, 赤芍 15g, 水煎服, 每日 1 剂。

3 后记

会讨论后第 2 天即停用抗生素。服上方 5 剂后吐痰量增多,质变稀薄容易咯出,咳喘明显减轻。未再使用糖皮质激素。继续调治半月咳喘消失,患者感呼吸畅快,周身轻松。于 2001 年 1 月 3 日好转出院。