

克艾可治疗艾滋病的实验研究

关 崇 芬*

摘要 本文对坦桑尼亚临床治疗 60 例艾滋病患者取得一定疗效的中药克艾可制剂进行了实验研究。证明该制剂不仅对机体有免疫调节作用,而且具有抗病毒作用,是一种安全有效的治疗艾滋病的中药。

主题词 获得性免疫缺陷综合征/中医药疗法 甘草/治疗应用 @ 克艾可

克艾可(Glyke)是中药甘草等提取物制成的口服片剂。我们与坦桑尼亚协作,根据中医扶正祛邪的治疗原则,将克艾可制剂用于 60 例艾滋病患者的治疗,取得了改善症状、体征及提高患者免疫功能的作用。我们用该制剂对实验动物进行了免疫功能与抗病毒作用的研究,现将实验结果总结如下:

1 实验材料

药物:克艾可(Glyke)系连云港东风制药厂生产,为口服片剂,每片含量为 30mg。

动物:选用 C57BL/6、BALB/C 纯系小鼠及 NIH 远交系小鼠。雌雄各半,体重 18~20g,中国医学科学院实验动物中心供应。

试剂:RPMI1640 培养液为 GIBCO LABORATORIES 产品;³H 胸腺嘧啶核苷为北京原子能研究所生产;荧光标记单克隆抗体为 BECTON DICKISON 产品。

2 实验方法和结果

2.1 空斑形成细胞测定法(Plaque Forming Cells PFC):选用 NIH 小鼠 120 只,按性别体重均分成四组,克艾可组、环磷酰胺组、克艾可+环磷酰胺组及对照组。克艾可组经过量效关系试验结果,选择最适剂量 0.4ml/只/日灌胃给药,相当于制剂 0.2mg/kg,每日给药 1 次,连续给药 12 天。环磷酰胺组每只小鼠给环磷酰胺 0.1mg(相当于 2mg/kg),于实验第 4 天及第 9 天各皮下注射一次,造成免疫抑制模型。克艾可+环磷酰胺组,给药方式同上所述。对照组灌服蒸馏水 0.4ml/只/日,连续 12 天。

于给药第 8 天用 5%羊红细胞于腹腔注射进行

免疫,第 12 天取脾脏进行空斑形成细胞试验^[1]。表 1 示,克艾可组 PFC 比对照组有非常显著性提高,环磷酰胺组 PFC 则明显降低,克艾可加环磷酰胺组 PFC 比环磷酰胺组有明显升高($P<0.01$),但还未达^①对照组水平。

表 1 各组 PFC 和 SRFC 试验结果比较

组 别	PFC 试验 (个/ 10^6 脾细胞)	SRFC 试验 (个/ 10^6 脾细胞)
对 照 组	1063.9±26.96(30)	13000±210.5(22)
克 艾 可 组	1241.8±29.27*(33)	19340±270.8*(24)
环磷酰胺组	556.3±27.64*(30)	10210±276.6*(24)
克艾可+环磷酰胺组	974.6±24.75** (30)	12030±276.6** (23)

注:表中数据为均值±标准误(鼠数);表 2 同
与对照组比较,* $P<0.01$ ** $P<0.05$

2.2 特异性玫瑰花形成试验(Specific Rosette Forming Cells, SRFC):该试验的分组、给药剂量及给药方式均同 PFC 试验,在给药第 12 天取脾脏进行特异性玫瑰花形成试验^[1]。

表 1 示,克艾可组 SRFC 比对照组非常明显升高,而环磷酰胺组则明显降低,克艾可加环磷酰胺组 SRFC 较环磷酰胺组有非常显著性增高($P<0.01$),但仍未达到对照组水平。

2.3 迟发型超敏试验(Delayed Type Hypersensitivity, DTH):NIH 小鼠 70 只均分为两组,克艾可组和对照组,给药方式同 PFC 试验,每日给药一次,连续给药 15 天,第 8 天用福氏佐剂免疫,第 15 天用牛血清白蛋白攻击,次日测量鼠尾直径^[1]。表 2 示,克艾可组小鼠尾直径明显粗于对照组。

表 2 各组 DTH 和 MLR 试验结果比较

组别	DTH 试验(mm)	MLR 试验(cpm)
对 照 组	0.11±0.04(35)	3486±432(20)
克艾可组	0.24±0.01*(35)	5384±303*(20)

* 与对照组比较 * $P<0.01$ 。

2.4 混合淋巴细胞培养试验(Mixed Lymphocyte Reaction, MLR):选用 C57BL/6 纯系小鼠,分成克艾可组及对照组,给药及免疫方法同 PFC 试验。无菌条件

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

收稿日期:1993-03-19;修回日期:1993-03-24

下取脾脏,用 RPMI1640 培养液制成细胞悬液,洗 3 次后调成 5×10^6 个/ml 细胞悬液作为反应细胞。取正常 BALB/C 小鼠脾细胞,经丝裂酶素 C 处理后制成 5×10^6 个/ml 细胞悬液作为刺激细胞,将反应细胞与刺激细胞分别加入 96 孔微量培养板中,于 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 条件下混合培养 5 天,终止反应前 6 小时加入 ^3H 胸腺嘧啶核苷,以液闪仪(BEKMANN 公司)计数 CPM^[3]。表 2 示,克艾可组 MLR 的 CPM 值非常明显高于对照组。

2.5 白细胞介素 1(IL-1)及白细胞介素 2(IL-2)测定:采用 C57BL/6 小鼠,IL-1 测定的靶细胞来自 LAC/A 小鼠胸腺细胞,IL-2 测定以 BALB/C 小鼠脾细胞为靶细胞。试验分成克艾可组与对照组,给药方式同 PFC 试验。

IL-1 测定用 LPS 刺激 C57BL/6 小鼠腹腔巨噬细胞,在 CO_2 培养箱 37°C 培育 72 小时后收集上清液,用 LAC/A 小鼠的胸腺细胞作为靶细胞,测出上清液内 IL-1 的生物活性,用 ^3H -TdR 掺入法以 CPM 值表示^[2]。IL-2 测定用 ConA 刺激小鼠脾细胞产生的 IL-2 的生物活性测定,以 ConA 受体封闭的 BALB/C 小鼠脾细胞做为靶细胞,用 ^3H -TdR 掺入法测定,以 CPM 值表示^[2]。表 3 示,克艾可组 IL-1、IL-2 活性在四个不同滴度时均明显高于对照组,并保持较一致的活性水平。

表 3 两组白细胞介素的结果比较

项 目	对照组(CPM)	克艾可组(CPM)
IL-1		
1:1	2147±118.2	4553±108.5*
1:2	1991±201.3	4511±207.5*
1:4	2571±168.5	3312±153.5*
1:8	2288±145.5	5519±135.5*
IL-2		
1:1	1839±108.2	2384±128.2*
1:2	1480±158.1	1966±169.5**
1:4	1797±114.3	2960±104.5*
1:8	1303±158.2	2809±169.2*

注:表中数据为均值±标准误,表 4 同

与对照组比较,* $P<0.01$,** $P<0.05$

2.6 淋巴细胞亚群测定:采用 C57BL/6 纯系小鼠,雌雄各半,体重 18~20g,由中国医学科学院实验动物中心供给。分组与给药方式同 PFC 试验。免疫抑制使用环孢霉素 A(ConA),每只小鼠注射 $20\mu\text{g}$,每日 1 次,共注射 7 次。

使用鼠的荧光标记单克隆抗体 $\text{Lyt}_2(\text{CD}_8)$ 及 $\text{L}_3\text{T}_4(\text{CD}_4)$ 由 BECTON DICKISON 公司产品,以直接荧光法试验,用流式细胞计 FACS420 型(B. D 公司产品)进行 T 淋巴细胞亚群分析,微机处理后计算出抑制 T 细胞及辅助 T 细胞百分比^[4]。表 4 示,克艾可能增加受抑制小鼠的 T 辅助淋巴细胞数目,并能调节 TH/TS 比值,使之接近正常对照组。

表 4 各组对 T 细胞亚群的影响

组 别	鼠 数	Lyt_2 (%)	L_3T_4 (%)	$\frac{\text{L}_3\text{T}_4}{\text{Lyt}_2}$
对 照 组	20	18.4±0.3	29.4±0.6	1.6±0.01
克 艾 可 组	20	18.8±0.6	30.6±0.2	1.7±0.08
环孢霉素 A 组	20	17.5±1.2	20.8±0.8*	1.18±0.07*
克艾可+环孢霉素 A 组	20	18.2±1.5	28.2±1.0	1.58±0.10

*与对照组比较 $P<0.01$

2.7 抗病毒作用测定:采用猴艾滋病毒(SIV)及 HUT-78 细胞系,观察融合细胞数目,用间接荧光法观察计算荧光细胞抑制率及游离病毒滴度测定,以 AZT 做为阳性对照进行试验^[5]。

试验结果示克艾可组的 SIV 抗原阳性细胞为 2.1%,荧光细胞抑制率为 78.81%,游离病毒滴度为 1:20,而 AZT 的 SIV 抗原阳性细胞为 1.29%,荧光细胞抑制率为 90.1%,游离病毒滴度为 1:41。结果表明,克艾可对 SIV 有明显的抑制作用,其与 AZT 效果近似。

3 讨论

自 1981 年美国发现首例艾滋病患者以来,艾滋病的流行与日俱增。最近的报道全球的艾滋病患者已超过 50 万人,HIV 感染者达到 1000 万人以上。尽管全世界已将其当作主要的疾病,投入了巨大的人力物力进行研究,但迄今为止仍未研制出预防艾滋病的疫苗和治疗该病的良药,这是严峻的现实。

中医药学具有悠久的历史,有独特的理论体系及丰富的临床实践经验。根据中医学的理论,治疗艾滋病与中医治疗其他疾病一样,从整体出发,辨证论治,应用扶正祛邪治则,达到“阴平阳秘”、“以平为期”的治疗目的。

通过在坦桑尼亚临床治疗艾滋病患者有一定效果的中医方药克艾可(Glyke)的实验研究,证明:该制剂对正常小鼠及免疫受抑制小鼠的 PFC、SRFC 及 DTH 试验均显示明显的免疫促进作用;对混合淋巴细胞培养试验亦显示出对同种异型抗原诱发的免疫反应有促进作用;并能增强白细胞介素 1 及白细胞介素 2 的生

物活性。特别是克艾可能增加受抑制小鼠的T辅助淋巴细胞数目,调节TH/TS比值接近正常水平,表明克艾可对治疗艾滋病具有显著的免疫调节功能。

我们试验证明该制剂对猴艾滋病毒(SIV)有明显的抑制作用,抑制率达78.81%。与有的学者报道该制剂中有的中药能抑制单纯疱疹病毒(HSV)、带状疱疹病毒(VZV),以及对艾滋病的HIV也呈现抑制作用的结果近似^[6~8]。因此,克艾可制剂不仅具有免疫调节作用,而且具有抗病毒作用。结合坦桑尼亚临床治疗60例艾滋病患者观察,该制剂能改善患者症状、体征,提高患者免疫功能,增加辅助T细胞数目及调整TH/TS比值。未发现毒副作用^[9]。通过临床和实验研究证明:克艾可是一种治疗艾滋病的安全、有效药物。

该制剂与美国已获批准治疗艾滋病的药物叠氮胸苷(AZT)比较,该制剂不像AZT那样是单纯针对艾滋病毒的抑制,而是既调节机体免疫功能,又能对艾滋病毒有抑制作用的药物。另外,AZT有很强的毒副作用,如抑制骨髓造血功能等。克艾可经临床和实验研究证明无任何毒副作用。特别是艾滋病患者大多需要终身

治疗,AZT价格昂贵,耗资甚多,而长期使用易产生耐药性等问题。该制剂均无此弊端。因此,中医药治疗艾滋病的研究应大力加强,从临床和实验中总结出有苗头的方药,推广使用,造福人类。

上述结果说明该制剂对机体免疫功能具有一定的促进效应和抗病毒作用。但尚需在方剂配伍上及其机理的探讨上进一步研究。尚需进行该制剂在艾滋病动物模型上深入探索其疗愈机制,为临床应用提供实验依据。应用中医药为人类防治艾滋病做出应有的贡献。

4 参考文献

- 1 关崇芬,等. 中国实验临床免疫学杂志 1989;1(1~2): 58.
- 2 王山鸣,等. 中国实验临床免疫学杂志 1990;2(3): 42.
- 3 关崇芬,等. 中医治疗研究艾滋病实践论文汇编 1992: 123.
- 4 郁仁存,等. 中西医结合杂志 1990;10(9): 535.
- 5 关崇芬,等. 国际传统医药大会汇编 1991: 193.
- 6 Desrosiers RC, et al. Nature 1987;327: 107.
- 7 Chang RS, et al. Antiviral Res 1988;9: 163.
- 8 伊藤正彦,等. 第四回和汉医药学会学术总会论文摘要 1987: 21.
- 9 吕维柏,等. 中医治疗研究艾滋病论文汇编 1992: 62.

昏睡型痫证发作156小时1例治验

任 玉 田*

赵某,女性,19岁,未婚,1990年5月16日就诊,住院号1674。其母代诉:昏睡不进饮食6天半。在六天前晨起7时许做饭中间,其母发现,无诱因突然中断活动,站立不稳难支撑,立即将其扶住,呼叫不应,呆木无知,牙关紧闭,大小便自遗,卧床昏睡至今。偶尔看病途中下车亲属扶持能呈僵持样行走。在乡医院及某医院针刺不醒,中间未用药物。今晨住我院内科治疗,静滴“能量合剂”,至上午4时50分病情不见好转,邀余诊治。病史:1989年8月首次发病,是因与其嫂发生口角所致,症状与本次基本相似,昏睡4天经乡医院针刺而愈。醒后按精神分裂症治疗,病情愈来愈重,继后又在1989年10月、1990年1月、1990年4月同样发作三次。既往:无失血史、无暴晒史、无家族精神分裂症及癫痫病史。

检查:仰卧位,双眼半开半阖,呼叫不应,双手半握

拳状,牙关紧闭不开无法验舌,面色皮肤萎黄,手足清冷,无啼叫及抽搐,神志昏愤、寸口、人迎、跗阳、太溪脉弱。体温36℃,呼吸92次/分,心率18次/分,血压11.2/7.2kPa(84/54mmHg)。巩膜无黄染,瞳孔对光反射存在,气管居中,生理反射存在,病理反射未引出,辅助检查未见异常。

此例痫证是积痰上泛蒙蔽神明所致,属阴痫为脏腑失调,脉络不和,风阳内动,痰浊阻滞,迷闭窍所致。诊断为:昏睡型痫证。治则:补益肾气,涤痰熄风,开窍醒神。针刺取穴采用北京中医院贺普仁医师治疗痫证方穴治之,侧卧取百会、哑门、心俞、通里、照海、人中、太溪穴,平补手法,半小时捻针1次,留针2小时后起针。10余分钟过后患者睁开眼,亲属问话,点头示意,接着吐出几大口白色泡沫痰,随之流出伤心眼泪。当晚能进饮食,言如常人,对全部发作过程均不记忆。

翌日二诊,亲属陪同步行进入针灸诊室,自述有些头晕,周身乏力,行走纳食如常,无其他不适。针用上次方穴去人中、太溪,加丰隆以健脾化痰,治疗五次。随访1年余无复发。

* 辽宁省凌源市中医院,辽宁凌源市东大街东环路(122500)

收稿日期:1992-04-30;修回日期:1992-05-21

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Clinical Studies on Actions of Replenishing Kidney and Essence on Brain Function in the Elderly

Wang Xuemei Xie Zhufan

By using "Solution of Five Seeds for Reproduction" as the representative recipe administered for 6 weeks, it has been observed that there were improvements in instantaneous memory, segmental memory in logical stories, prolongation in the time of standing on a single foot with closed eyes amelioration in trembling of hands and degree of senility of deficient kidney. There was no significant difference between the results before and after the treatment.

Authors' Address: Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing Medical University, 100034

Key Words: Replenishing Kidney Kidney Replenishing Pills of Five Seeds/therapeutic application senility/drug application

(Original article on page 347)

Toxicity of Large Dose of Cisplatin on Kidney Prevented by Decoction of Radix Astragali seu Hedysari and Poria

Chen Jianhua Zhang Suole Huang Zhaoming et. al.

Clinical observation revealed that combined use of Decoction of Radix Astragali seu Hedysari and Poria with large dose of Cisplatin, none of the cases showed abnormality in BUN, Cr. with improvement of biochemical indices, there was also diuretic actions observed. A hydration control group revealed worse result. The experiment proves that the Decoction is capable of preventing and ameliorating the harmful effect on kidney induced by Cisplatin in rats.

Authors' Address: Hospital of Oncology, Jiangxi Province, Nanchang, Jiangxi 330029

Key Words: Cisplatin/toxicity renal disease/chemical induction

(Original article on page 349)

Clinical and Experimental Studies on Biliary Stones in the Middle-aged and the Elderly Treated with Rongshiling

Wu Shengdong Wu Qiang Shao Pei et. al.

Average time of administering Rongshiling was 3.5 months and the total effective rate was 54.3%. It yielded rather satisfactory results in stones in biliary,

hepatic and common bile ducts. Lithogenic models of guinea pig showed the rate of lithogenesis in experimental group was 25%, while that of control group 70.6—86.9%. The remedy also elevated the T_3 level in serum, suggesting its probable relationship with the prevention of biliary stones.

Authors' Address: Second Clinical College, N. Bethune Medical University, Changchun, Jilin 130041

Key Words: biliary stone/TCM therapy @Rongshiling
(Original article on page 352)

Study on the Correlation Between Cold—Heat Warm—Cool Quality and Distribution of Inorganic Elements in Recipes

Li Enkuan Guan Jinghuan Jiang Baolin et. al.

By applying the methods of inter—element meter and mean line, decoction solution of 110 recipes were analysed for the characteristics of distribution of inorganic elements. In those recipes containing more warm—heat drugs, the contents of most elements were higher than the line of average value, while those with more cool—cold drugs, lower than the mean line, suggesting that the distribution value of inorganic elements may be a determining factor responsible for the cold—heat quality of a recipe.

Authors' Address: Institute of Intergration of Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei 430022

Key Words: Recipe/Chemical microelement/analysis Nature and taste of Chinese materia medica

(Original article on page 362)

Experimental study on AIDS Treated with Glyke

Guan Chongfen

Experimental study was made on Glyke preparation which revealed certain effect in 66 cases of AIDS treated in Tanzania. It has been proved that this preparation not only regulates the immunity of the organism, but also possesses anti—viral action, so it is a safe and effective Chinese traditional remedy for treating AIDS.

Authors' Address: Department of Immunity, Institute of Basic Theory, China Academy of TCM

Key Words: Acquired Immuno Deficiency Syndrome/TCM therapy Radix Glycyrrhiza/therapeutic application

(Original article on page 365)