

## 专家论坛

## 中医药治疗获得性免疫缺陷综合征的思路和切入点

彭勃\* 李华伟\*

彭勃(1954~),男,教授、博士研究生导师。现任河南中医学院院长兼艾滋病研究所、肝病研究所所长,享受国务院政府特殊津贴,中华中医药学会防治艾滋病分会主任、中华中医药学会感染病分会副主任。为全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师吕承全教授的学术继承人,先后发表相关专业学术论文60余篇,主编专著20余部,研制的中药新药“肝康”获河南省中医药科技进步1等奖。现承担国家自然科学基金重大项目“艾滋病中医证候分布规律及证候标准建立与验证”、国家“十五”科技攻关项目“适合艾滋病防治示范区河南省艾滋病综合防治研究”等艾滋病相关科研项目近20项,主持“中医药治疗非典型肺炎的实验研究”、河南省科技攻关“保肝解毒方对急性药物性肝损伤保护作用的研究”等科研10余项。

**摘要** 通过长期实践和大量病例观察,认为中医药对获得性免疫缺陷综合征(AIDS)有确切疗效,其关键是思路正确,并找准切入点。并结合承担的多项国家级科研项目,提出当前中医药治疗AIDS的主要切入点是:(1)发扬中医“治未病”思想,从带毒期入手,延缓发病;(2)AIDS证候类型和演变规律研究,为建立AIDS中医辨证治疗评价标准体系奠定基础;(3)扬长补短,中西药并用,减毒增效;(4)充分挖掘和应用中医药非药物疗法;(5)研制有自主知识产权的中药新药。

**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(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) 1981年才被认识,1982年被正式定名,1983年发现其病原体——人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)。据报道,全球感染HIV的总人数已高达6000多万。特别是非洲地区,AIDS已成为头号杀手<sup>[1]</sup>。在我国,AIDS的流行经历了传入期(1985~1988年)、播散期(1989~1994)和增长期(1995至今)三个阶段<sup>[2]</sup>。截止到2003年12月,全国现存AIDS感染者和患者约84(65~102)万,全人群感染率为0.07%(0.05~0.08%)<sup>[3]</sup>。

充分发挥我国中医药资源的整体优势,运用中医药理论,从中草药及其它天然药物资源中寻找新的药

物及治疗AIDS的方法,是当前国内外防治AIDS的重要研究方向。

### 1 从带毒期入手,延缓发病

近年来关于何时开始抗病毒治疗存在很大争议,尤其是在感染HIV后的无症状期。原因是:(1)抗病毒药物的毒副作用问题。HIV携带者在无症状期,除了精神压力外,身体无明显不适,生活质量尚可。一旦进行抗病毒治疗,就会因化学药物的毒副作用引起不同程度的身体不适,这种不适或较明显的反应又会反过来影响患者的精神,加剧紧张不安,影响生活质量。一些患者因而对治疗产生怀疑和抵触,拒绝服药。(2)对耐药性的担心。HIV变异快,耐药性始终是AIDS治疗的一大难题。在无症状期过早使用抗病毒药治疗往往使医者担心HIV耐药性的过早产生,以致在发病后使治疗更加棘手。(3)经济上的原因。目前的治疗尚不能根除体内的HIV,一旦应用抗病毒治疗将是终身的,而昂贵的药物使常人无法承受。因此,目前多数医者不主张HIV感染者在无症状期用化学药物抗病毒治疗。而经过我们几年的临床实践和观察发现,中医药在上述几方面有自身的优势。

我们根据中医学“治未病”的思想,认为对于艾滋病的治疗,当从带毒期(无症状期)入手,及早介入,运用中医药进行治疗。我们通过大量病例观察,认为艾滋病的病因病机不外“毒”、“虚”二端,发病与转化也是“邪”、“正”之进退。在带毒期,虽然尚无明显症状出现,但机体在“毒邪”的侵蚀下,正气逐渐消耗,体现正处于从量变到质变的过程。如果坐视邪进正退,一旦正不敌邪而发病,则失去治疗良机,患者从HIV携带者变成AIDS患者,治疗起来就相当困难。正如《素问·四气调神大论》所说:“夫病已成而后药之,乱已成而后治之,犹譬渴而穿井,斗而铸锥,不亦晚乎。”基于此认识,我们针对病因,从“毒”、“虚”致病的病机出发,从扶正祛毒的治疗入手,开展中医药对HIV感染者早期干预临床研究,在长期临床观察用药的基础上,拟定扶正排毒方,一方面辅助正气,提高机体免疫力;另一方面祛除毒邪,减轻其对机体的损伤。

### 2 中西药并用,减毒增效

由于HIV具有高效复制和快速变异的特性,有很

基金项目:国家自然科学基金项目——艾滋病中医证候分布规律及证候标准建立与验证(90409004),国家“十五”科技攻关项目——适合艾滋病示范区河南省艾滋病综合防治研究

(2004BA719A-13) 1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

\* 河南中医学院艾滋病研究所,郑州市金水路1号(450008)

收稿日期:2005-10-17

强的适应能力来逃脱机体的免疫监护和抗病毒药物的作用,使预防和治疗更加困难<sup>[4]</sup>。因此,自从艾滋病发现 20 多年来,至今还没有任何一个 HIV 疫苗能真正应用到临床<sup>[5]</sup>。临床治疗上,虽然 1995 年美籍华裔科学家何大一教授的高效抗逆转录病毒治疗(HAART)被称为 AIDS 治疗的里程碑,但不能完全清除人体内的 HIV,长期使用毒副作用大,病毒耐药性不断发生,停药后易反跳。同时价格昂贵,患者难以负担,在相当程度上限制了其应用<sup>[6]</sup>。

中医药目前在抗 HIV 方面,仍未有突破性进展。但通过临床观察,发现在改善 AIDS 患者临床症状、减轻抗病毒西药的毒副作用、提高免疫功能、减少机会性感染、改善生存质量等方面,有着良好的效果。在使用西药抗病毒疗法时,联合使用中药制剂可以起到互补作用,有可能相互增强疗效<sup>[7]</sup>。我们认为,中西药配合使用,减毒增效,是中医药治疗 AIDS 的又一个切入点。在我们的另两项国家“十五”攻关项目中,我们选取 AIDS 西药抗病毒治疗过程中的毒副作用如骨髓抑制、消化道不良反应(痞满证)等,及常见的并发症如卡氏肺囊虫肺炎、口腔念珠菌病等,运用中医药配合治疗,探索有效药物或中西药物组合治疗方案,初步显现了良好效果。目前,广泛吸取中西医两方面的研究成果,取长补短,中西医携手抗击 AIDS 的方向,已获得国内业界的广泛认同,关键是要选好切入点,进行规范、严格的临床观察,取得国内外认可的结果。在这方面,我们已开始了认真的探索。

### 3 研制有确切疗效的中药新药

最近年,国外 AIDS 研究的主要目标是筛选和发展抗 HIV 药(ARV)。由于经济条件等问题,抗 HIV 西药在我国的应用受限。发展中药抑制病毒药和免疫制剂,是重要的研究方向<sup>[7]</sup>。

我们认为,经过科学研究后的中医药制剂,可以发挥其多靶点作用的优势,针对病毒复制的不同环节抑制病毒的复制,起到类似 HAART 治疗的作用。同时中药在提高机体免疫功能方面的作用已被广泛认可和应用。我们的治疗实践也已证实,中医药在治疗 AIDS 方面有良好的前景,研制对病毒和/或免疫细胞有确切作用的新药是中医药治疗 AIDS 的重要目标。目前,我院承担的国家“十五”课题“扶正排毒片对 HIV 感染者早期干预临床研究”、国家“863”课题“爱可扶正片抗 AIDS 新药的研究”等,正在开展这方面的研究。我们的工作思路和方法是,根据中医药理论,通过大量临床实践,不断优化,在取得临床疗效的基础上,定方、定剂型,并完善科研设计,进行严格的大样本有效性研究,

在此基础上进一步进行药理学研究。

近年来,国内一些西医也从中药筛选组方、实验室研究的角度和方法研究中药新药。但不管中西医学家的思路、方法有何异同,只要能对中药进行认真、大量的研究,就可能取得突破性进展,研制出具有我国自主知识产权的、反映我们中医药水平的治疗 AIDS 新药。

### 4 艾滋病证候类型和演变规律研究

辨证论治是中医学的精髓,也是治疗 AIDS 的基本方法。近年来,国内同行运用中医药治疗 AIDS,在改善临床症状、提高患者生存质量及防治并发症等方面取得了一定疗效,但由于疗效评价指标不统一,更缺乏严格而科学的具有中医特色的证候学标准,使中医治疗 AIDS 及其并发症的效果评价缺乏说服力,也影响了有关经验的认可和推广。

近年来,有学者对中医辨证施治临床分型进行了积极探索。有学者治疗 AIDS 分 3 个时期,有学者根据症状体征分为 4 型或 2 型,还有的认为应该先分期再分型论治<sup>[10]</sup>。但由于本病是近 20 年来的新发疾病,调研和观察的病例数量较少,临床信息收集尚不充分。加之本病临床症状复杂,辨证方法繁多,缺乏证候量化指标,科研设计和取得的数据也缺乏严格的统计学处理。故尚未找出其证候类型和演变规律,直接影响了对该病的辨证论治及疗效评价。

以此重大问题为切入点,我们发挥中华中医药学会防治 AIDS 分会所具有的全国中医药专家的优势,开展跨省区协作,确立了艾滋病中医证候类型的分布和演变规律研究的课题,运用中医学、临床流行病学、循证医学、统计学等方法,开展 HIV/AIDS 中医证候研究,收集 AIDS 的症状特点及证候特征,找出常见中医证候类型,揭示其演变规律,研究中医证候与西医分期,相关影响因素及患者生存质量关系,建立 HIV/AIDS 中医证候数据库,提高 AIDS 中医证候诊断的科学性,为中医药辨证治疗 AIDS 以及开展其它相关研究提供证候学依据,为建立 AIDS 中医辨证治疗评价标准体系奠定基础,为行业制定相关规范和标准提供参考和依据。

此外,中医药学是一个伟大的宝库,中医学治病方法丰富多彩,国内外临床资料均表明,针灸能够增强机体免疫力及抗病能力,能较迅速地缓解 AIDS 的各种症状,延长患者的生存期限<sup>[11]</sup>。我们根据中医学的经络学说、五俞穴、五会穴理论取穴,将艾灸法应用于临床,开展 AIDS 相关性腹泻等的临床研究,初步显示出其独特的治疗效果,对于 AIDS 腹泻、恶心呕吐、口腔溃疡、头痛、肢体疼痛等,具有缓解症状快、安全无副作用

用、操作简单、费用低廉等特点。

总之,中医药治疗 AIDS 的关键是思路要符合实际,选准切入点,科学设计,联合攻关,严密实施,进行长期的、大样本的临床观察与实验研究。中医药在防治 AIDS 方面已初步显示出良好前景,相信通过中医药界同仁的共同努力,必将有所突破。

## 参考文献

- 1 Birmingham K·UN acknowledges HIV/AIDS as a threat to world peace·Nat Med,2000,6(2):117.
- 2 中华人民共和国卫生部,中国艾滋病防治联合评估报告,2003:12.
- 3 中华人民共和国卫生部,中国艾滋病防治联合评估报告,2004:4.
- 4 Young B,Kuritzkes DR·Viral kinetics:implications for treatment·

AIDS,1999,13(Suppl 1):11~17.

- 5 严有望·HIV 疫苗的研制及面临的科学挑战·国外医学预防、诊断、治疗用生物制品分册,2002,25(6):251.
- 6 蔡卫平·AIDS 可能会不可怕·中国处方药,2002,7(1):15~16.
- 7 罗士德,来国防,曹建新,等·中药治疗艾滋病的特色·中国中西医结合杂志,2002,22(10):727.
- 8 蒋岩·中医治疗艾滋病的途径——实验和临床研究结合促进中医的发展·中国中西医结合杂志,2002,22(10):728.
- 9 关崇芬,中医治疗艾滋病的研究途径·中国中西医结合杂志,2002,22(10):727.
- 10 王健,许建阳·中医药治疗艾滋病的现状及前景·武警医学,2003,14(10):582~584.
- 11 周建伟·针灸防治艾滋病的国内外研究进展·中国针灸,1996,9:54~56.

# 中华眼镜蛇毒诱导人类小涎腺腺样囊性癌细胞凋亡报告

刘成军<sup>1</sup> 韦世秀<sup>2</sup> 李壮艳<sup>2</sup> 吴 华<sup>2</sup>

我们尝试应用近年发展起来的对恶性实体肿瘤有较高可评估率的新方法三磷酸腺苷—生物荧光肿瘤化疗药物敏感试验法(ATP-TCA法),测定眼镜蛇毒对人类小涎腺腺样囊性癌(NACC)细胞株的抑制作用,测定眼镜蛇毒与癌细胞存活的量效和时效关系,应用HE染色观察眼镜蛇毒作用NACC细胞后其细胞形态学的改变,以及流式细胞术检测眼镜蛇毒作用后的NACC细胞凋亡等方面的实验,为眼镜蛇毒的抗肿瘤临床应用提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

仪器:微孔板式自发光分析仪、水套式CO<sub>2</sub>培养箱、流式细胞仪、倒置相差显微镜、病理图象分析仪。药品及试剂:中华眼镜蛇毒冻干粉。ATP试剂盒包括:完全分析培养基(CAM)、ATP提取液、荧光素—荧光酶、稀释缓冲液、ATP标准品、96孔检测板、针管、过滤器、过滤膜等;胎牛血清、青霉素、链霉素、RPMI1640培养基。细胞株:NACC细胞株。

### 1.2 方法

1.2.1 NACC细胞的培养:将NACC细胞按常规方法培养于含10%胎牛血清,青霉素100U/ml和链霉素100μg/ml的RPMI1640培养基中,于37℃、5%CO<sub>2</sub>的培养箱中培养。取对数生长期NACC细胞用0.125%胰酶消化后收集细胞悬液,细胞计数板计算细胞数,加入完全分析培养基(CAM)制成1×10<sup>5</sup>/ml细胞悬液。

1.2.2 ATP-TCA法测定NACC细胞增殖的抑制率:将眼镜蛇毒冻干粉,用CAM溶解,倍比稀释成100、50、25、12.5、6.25μg/ml的不同浓度蛇毒溶液,每种蛇毒浓度各取100μl分别置96孔板中,每个蛇毒浓度组设4个复孔作为试验组,并设未加蛇毒孔作为对照组。于各孔中加入1×10<sup>5</sup>/ml的细胞悬液100μl,置5%CO<sub>2</sub>、37℃、饱和湿度培养箱中分别培养24小时、

48小时、72小时、96小时,然后向各孔中加入ATP提取液50μl,多次吸取混匀,避免产生气泡,室温下孵育5分钟。从各孔中吸取50μl培养液,置96孔检测板中,在每个检测孔中加入50μl荧光素—荧光素酶测试试剂,充分混匀,在微孔板式自发光分析仪上进行ATP荧光测定。根据含药孔的荧光值与无药孔的荧光值的比较,得出该浓度药物对肿瘤细胞的抑制值,作出蛇毒剂量—抑制曲线。

## 2 结果

2.1 眼镜蛇毒对NACC细胞的抑制作用:不同浓度的蛇毒对体外生长的NACC细胞有明显的抑制作用,且随着蛇毒浓度升高而增强。相关资料略。

用ATP-TCA法测定不同浓度的蛇毒在不同时间内对NACC细胞影响,结果表明,作用24、48、72、96小时后,所有受试浓度的蛇毒对NACC癌细胞生长均有抑制作用,与对照组比较,均有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),相关资料略。

2.2 AnnexinV,PI染色检测眼镜蛇毒诱导NACC细胞凋亡分析:流式细胞仪分析,获得由4个象限组成的细胞直方图。第1象限代表细胞收集过程中出现的机械性损伤的细胞;第2象限代表死亡细胞;第3象限代表活细胞;第4象限代表凋亡细胞。对照组的NACC细胞凋亡率5.7%,经眼镜蛇毒溶液2.0μg/ml作用48小时后的NACC细胞凋亡率52.4%。

## 3 讨论

细胞凋亡是一种主动的、非炎症性的、能量依赖性的细胞死亡形式,许多肿瘤药物是通过诱导细胞凋亡而发挥作用的。本实验结果表明,通过倒置相差显微镜观察,中华眼镜蛇毒作用后的NACC细胞贴壁明显减少,细胞收缩,变小、变圆,有的细胞破碎,漂浮。HE染色可见明显的细胞内空泡和核溶解、核固缩等形态学改变。经流式细胞仪检测分析,中华眼镜蛇毒用于培养的NACC细胞48小时后,肿瘤细胞凋亡率为52.4%。眼镜蛇毒中成分复杂,其活性成分均为各种蛋白质或多肽类物质,其中有多种对机体有剧毒的毒素如神经毒素、细胞毒素等,其对NACC凋亡作用尚待深入探讨。

1 广西壮族自治区江滨医院药剂科,南宁市河堤路72号(530021)

2 广西医科大学医学科学实验中心

收稿日期:2006-04-19