

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.21.009

中医辨证联合西药治疗艾滋病 HAART 致血液毒性反应 130 例随机对照研究

郭会军, 闫磊, 李政伟, 蒋自强*

(河南中医学院第一附属医院艾滋病临床研究中心, 河南省郑州市人民路 19 号, 450000)

基金项目: 国家“十一五”科技重大专项(2008ZX10005-003); 国家“十二五”科技重大专项(2013ZX10005001002)

摘要 目的 评价中医辨证联合西药对高效抗反转录病毒疗法(HAART)致血液毒性反应的有效性及安全性。方法 将 226 例艾滋病 HAART 致血液毒性的患者随机分为治疗组 149 例和对照组 77 例。对照组采用原 HAART 疗法+西药基础治疗, 治疗组在对照组治疗的基础上根据辨证分型加用加味八珍汤(气血两虚证)和肾气丸合人参养荣汤(脾肾阳虚证), 每日 1 剂。两组均治疗 16 周。第 0、4、8、12、16 周观察两组患者症状体征, 治疗前后观察两组患者生活质量, 治疗后评价临床疗效及其安全性。结果 治疗组临床疗效总有效率为 77.7%, 对照组为 65.7%, 治疗组明显高于对照组($P < 0.05$)。两组患者不同时间点症状体征积分逐次下降, 组内比较差异有统计学意义($F = 108.412, P = 0.000$); 组间比较, 差异无统计学意义($F = 1.858, P = 0.174$)。治疗后两组患者生活质量均明显提高($P < 0.05$); 治疗后两组患者生活质量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗过程中无严重不良事件发生。结论 中医辨证联合西药治疗能够减轻 HAART 血液毒副作用, 使患者的临床症状体征和生活质量得到明显改善。

关键词 艾滋病; 高效抗反转录病毒疗法; 血液毒性; 虚劳

高效抗反转录病毒疗法(HAART)是目前世界公认的治疗艾滋病最为有效的方法, 能有效抑制人类免疫缺陷病毒(HIV)的转录与复制, 使 HIV 感染者体内的病毒载量得以最大限度地控制, 同时使免疫系统获得重建, 从而降低艾滋病的发病率和病死率^[1]。目前我国抗病毒药物已向艾滋病患者免费发放, 患者需长期、同时使用多种药物, 因此 HAART 所致血液毒性是临床常见的不良反应^[2]。我们前期研究发现 HAART 致血液毒性反应的中医证候类型主要为气血两虚证和脾肾阳虚证^[3]。本研究在前期研究基础上进一步规范研究设计, 通过实用性随机对照临床试验, 评价中西医结合治疗方案对 HAART 致血液毒性反应的疗效及安全性。

1 临床资料

1.1 诊断标准

艾滋病西医诊断标准参照《艾滋病诊疗指南》^[4]: ①原因不明的持续不规则发热 38℃ 以上, >1 个月; ②慢性腹泻次数多于 3 次/日, >1

个月; ③6 个月之内体重下降 10% 以上; ④反复发作的口腔白色念珠菌感染; ⑤反复发作的单纯疱疹病毒感染或带状疱疹病毒感染; ⑥肺孢子虫肺炎(PCP); ⑦反复发生的细菌性肺炎; ⑧活动性结核或非结核分枝杆菌病; ⑨深部真菌感染; ⑩中枢神经系统占位性病变; ⑪中青年人出现痴呆; ⑫活动性巨细胞病毒感染; ⑬弓形虫脑病; ⑭青霉菌感染; ⑮反复发生的败血症; ⑯皮肤黏膜或内脏的卡波氏肉瘤、淋巴瘤。有流行病学史、实验室检查 HIV 抗体阳性, 加上述各项中的任何一项, 即可诊断为艾滋病。或者 HIV 抗体阳性, 而 CD4⁺T 淋巴细胞数 $< 200/\text{mm}^3$, 也可诊断。

血液毒性的临床分级标准参照世界卫生组织(WHO)抗癌药物血液学毒副作用分级标准^[5]制定, 见表 1。

中医辨证标准参照《中医临床诊疗术语·疾病部分》^[6]与《中医药学名词》^[7]拟定。气血两虚证: 主症: 面色_㿠白或萎黄, 神疲乏力。次症: 头晕目眩, 少气懒言, 自汗, 易患感冒, 心悸失眠, 唇甲色淡, 妇女月经量少、色淡、经期延长或闭

* 通讯作者: yanleikaoyan2008@163.com, 13721445800

表 1 抗癌药物血液学毒副作用分级标准

检测项目	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
血红蛋白 (g/L)	≥110	95~109	80~94	65~79	<65
白细胞 ($\times 10^9/L$)	≥4.0	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
粒细胞 (%)	≥2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
血小板 ($\times 10^9/L$)	≥100	75~99	50~74	25~49	<25
出血	无	瘀点	轻度失血	严重失血	失血致衰竭

经,舌质淡,脉细弱。凡具备 2 项主症 + 2 项次症,即可诊断。脾肾阳虚证:主症:面色^㿔白,腰膝酸软。次症:面浮或肢肿,形寒肢冷,腹部冷痛,神疲乏力,小便清长或夜尿多,男子阳萎遗精、早泄、不育,妇女带下清稀,舌质淡、舌体胖边有齿痕、苔白或滑,脉沉迟而弱。凡具备 2 项主症 + 2 项次症,即可诊断。

1.2 纳入标准

①符合上述西医诊断标准和中医辨证标准者;②符合抗癌药物血液学毒副作用分级标准 I 级、II 级,且不需要换药者;③年龄 18~65 岁;④有 HAART 药物治疗史者;⑤近 1 个月内未接受过影响本试验观察的药物治疗者;⑥近 4 个月内无输血治疗史者;⑦患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

①妊娠或哺乳期妇女;②发生严重机会感染或合并严重肝肾心肺功能不全者;③患有原发性血液系统疾病者;④对试验用药过敏者。

1.4 脱落标准

失访;撤回知情同意书;因过敏或其他不良反应终止用药者;因治疗无效而退出研究者。

1.5 剔除标准

不符合纳入标准而误纳入者;未按规定治疗,在治疗过程中使用其他治疗方法,或自行中途更换治疗方法。

1.6 一般资料

226 例研究对象来自 2010 年 1—12 月河南省 3 个艾滋病临床救治点的门诊患者。采用实用性随机对照研究,通过中央随机系统以 2:1 比例进行网络随机,分为治疗组 149 例和对照组 77 例。其中治疗组剔除 8 例、脱落 11 例,130 例完成研究;对照组剔除 2 例、脱落 5 例,70 例完成研究,两组的脱落率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组男 63 例,女 67 例;年龄 31~65 岁,平均年龄 (46.15 ± 7.53) 岁;气血两虚证 79 例,脾肾阳虚证 51 例。对照组男 27 例,女 43 例;年龄 35~63 岁,平均年龄 (46.91 ± 7.61) 岁;气血两虚证 53

例,脾肾阳虚证 17 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组采用原 HAART 疗法 + 西药基础治疗。西药基础治疗:根据患者血液毒性作用发生的具体情况:①白细胞和 (或) 粒细胞减少者:给予利可君片 20 mg/次 (江苏吉贝尔药业有限公司,国药准字: H32025443)、肌苷片 0.2 g/次 (上海中西制药有限公司,国药准字: H31022240)、鲨肝醇片 20 mg/次 (上海信谊万象药业股份有限公司,国药准字: H31022128)、维生素 B6 片 20 mg/次 (山西太原药业有限公司,国药准字: H14022073),均每日 3 次口服;②贫血者:给予叶酸片 10 mg/次 (江苏亚邦爱普森药业有限公司,国药准字 H32023288)、腺苷钴胺片 0.5 mg/次 (华北制药集团制剂有限公司,国药准字 H13020514),均每日 3 次口服;③血小板减少者:检测血小板, I、II 度者一般无需特殊治疗。

治疗组在对照组治疗的基础上给予中医辨证治疗。①气血两虚证:给予加味八珍汤,处方:人参 10 g,白术 10 g,茯苓 20 g,熟地黄 10 g,当归 10 g,白芍 10 g,川芎 12 g,炙甘草 6 g,阿胶 6 g,灵芝 10 g,女贞子 20 g,大枣 5 枚。②脾肾阳虚证:给予肾气丸合人参养荣汤加减,处方:熟地黄 10 g,山萸肉 15 g,炮附子 12 g,人参 10 g,炙黄芪 20 g,肉桂 9 g,当归 10 g,阿胶 6 g,淫羊藿 20 g,巴戟天 20 g,炙甘草 9 g,生姜 3 片,大枣 2 枚。研究用药统一使用三九医药股份有限公司生产的中药配方颗粒,每日 1 剂,混匀后分两次早晚餐后 30 min 开水冲服。两组均治疗 16 周。

2.2 观察指标及方法

第 0、4、8、12、16 周观察两组患者症状体征,根据《中药新药临床研究指导原则》^[8]和国家中医药管理局《11 省艾滋病中医药临床治疗技术方案 (试行)》^[9]拟定观察积分表观察症状体征。

按主症与次症不同的项目进行评分,其中主症程度分级为无、轻、中、重,分别赋值为 0、2、4、6 分,主症无、有分别赋值 0、2 分;次症程度分级为无、轻、中、重,分别赋值为 0、1、2、3 分,次症无、有分别赋值 0、1 分。主症:包括面色白或萎黄、神疲乏力、腰膝酸软。次症:包括面色异常(青紫、潮红、晦暗);汗出异常;头晕;心悸;气短;唇甲色淡;易患感冒;失眠;疲乏;焦虑;健忘;多梦;头痛;脱发;目涩;耳鸣;口渴;咽干;胸闷;胁痛;食欲不振;腹胀;腹泻;面浮肢肿;形寒肢冷;腰腹疼痛;形体类型;大小便异常;女性月经、带下异常,男性阳萎遗精、早泄、不育;舌象(舌色、舌形、舌态、舌苔、苔色);脉象(沉、迟、细、弱、代、结等)。

治疗前后观察两组患者生活质量变化:采用 WHO 生活质量测定表(WHOQOL-HIV-BREF)^[10-11]评价。

安全性指标:治疗前后观察心电图、肝肾功能、尿常规。

2.3 疗效判定标准

证候疗效判定标准根据《中药新药临床研究指导原则》^[8]和《11 省艾滋病中医药临床治疗技术方案(试行)》^[9]拟定(尼莫地平法)。计算公式:证候减分率 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) ÷ 治疗前积分] × 100%。①临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候减分率 ≥ 95%;②显效:中医临床症状、体征明显改善,70% ≤ 证候减分率 < 95%;③有效:中医临床症状、体征好转,30% ≤ 证候减分率 < 70%;④无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候减分率 < 30%。

临床疗效判定标准参照抗癌药物血液学毒性作用分级标准^[8]:①治愈:治疗后血液常规检查恢复正常;②显效:治疗后血液常规检查相关指标上

升达到 0 级;③有效:治疗后血液常规检查相关指标上升 I 级;④无效:治疗后血液常规检查相关指标无明显变化,甚至恶化者。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计量资料用均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,属正态分布者采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,如数据中有 0 或者理论数小于 5 时,则采用 Fisher 精确概率法。临床疗效分析采用非参数检验。对症状积分重复测量分析,以治疗前数据为协变量,进行协方差分析。对症状积分或证候积分的治疗前后的绝对差值和相对差值(差值减少率),组内采用配对 t 检验,非正态分布者采用配对符号秩和检验,组间采用差值的两样本均数 t 检验,非正态分布者采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 2 示,治疗组临床疗效总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组 HAART 致血液毒性反应患者
临床疗效比较 [例(%)]

项目	例数	显效	有效	无效	总有效	Z 值	P 值
治疗组	130	33(25.4)	68(52.3)	29(22.3)	101(77.7)	2.099	0.036
对照组	70	11(15.7)	35(50.0)	24(34.3)	46(65.7)		

3.2 两组患者各时间点临床症状体征积分比较

表 3 示,两组患者不同时间点症状体征积分逐次下降,组内比较差异有统计学意义($F = 108.412, P = 0.000$);组间比较,差异无统计学意义($F = 1.858, P = 0.174$)。

表 4 示,两组患者治疗后各时间点的症状体征积分与 0 周比较均明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后 12 周症状体征积分与 0 周差值、16 周症状体征积分与 0 周差值比较

表 3 两组 HAART 致血液毒性反应患者各时间点症状体征积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0 周	4 周	8 周	12 周	16 周
治疗组	130	26.86 ± 9.40	23.02 ± 9.18	17.49 ± 9.22	14.88 ± 7.54	12.55 ± 7.13
对照组	70	26.11 ± 9.71	23.60 ± 9.75	19.39 ± 9.21	17.33 ± 9.07	14.93 ± 9.45

注:重复测量结果组内比较, $F = 108.412, P = 0.000$;组间比较, $F = 1.858, P = 0.174$

表 4 两组 HAART 致血液毒性反应患者不同时间点与 0 周症状体征积分比较统计值

组别	4 周/0 周		8 周/0 周		12 周/0 周		16 周/0 周	
	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
治疗组	4.795	0.000	8.508	0.000	11.230	0.000	15.181	0.000
对照组	2.765	0.007	6.042	0.000	7.368	0.000	9.098	0.000
差值	0.788	0.376	2.419	0.122	4.615	0.033	4.963	0.027

差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后生活质量比较

表 5 示, 治疗后两组患者生活质量评分均明显提高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后两组患者生活质量评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 5 两组 HAART 致血液毒性反应患者治疗前后生活质量评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	130	95.64 $\pm$ 9.47	101.39 $\pm$ 8.75	5.058	0.000
对照组	70	92.51 $\pm$ 10.78	99.37 $\pm$ 7.90	4.681	0.000
t 值		2.122	2.194		
P 值		0.056	0.140		

3.4 安全性评价

两组患者治疗前后心电图、尿常规、肾功能异常率无明显变化。治疗组治疗前后肝功能异常率无明显变化, 对照组总胆红素 (TBiL) 治疗前异常率为 0, 治疗后异常率为 11.1%, 治疗后 TBiL 异常率明显上升 ($P < 0.05$), 对照组治疗前后肝功能异常率无明显变化。

4 讨论

根据 HAART 致血液毒性反应患者神疲乏力、食欲不振、腰膝酸软、毛发枯脱、头晕、畏寒肢冷、舌淡、脉细无力等临床表现, 可将其归属于中医“虚劳”、“血虚”等范畴。由于长期使用 HAART 损伤脾肾, 导致气血化生不足, 气虚血亏, 进一步发展则阴阳受损, 使气血阴阳俱虚, 促使病情恶化。由此可见, 脾肾损伤是其内在之本, 气虚血亏为其外在表象。治疗上总以健脾补肾、培元固本、益气养血为主, 各家根据临床实践不同又酌以活血、化瘀、清热、祛毒等法。在以往的研究中国内学者运用中医药治疗 HAART 致血液毒性反应均取得较好的疗效^[12-14]。本研究针对 HAART 血液毒性常见的两个证型气血两虚型和脾肾阳虚型, 分别给予加味八珍汤和肾气丸合人参养荣汤治疗。

八珍汤为中医“气血双补”的代表方, 如吴昆《医方考》云“血气俱虚者, 此方主之。人之身, 气血而已。气者百骸之父, 血者百骸之母, 不可使其失养者也。是方也, 人参、白术、茯苓、甘草, 甘温之品也, 所以补气; 当归、川芎、芍药、地黄, 质润之品也, 所以补血。气旺则百骸资之以生, 血旺则百骸资之以养。形体既充, 则百邪不入, 故人乐有药饵焉”。本研究在此基础上加用阿

胶、灵芝、女贞子、大枣等以增强补益气血之力。

“脾为后天之本, 气血生化之源; 肾为先天之本, 生命之根”。久病耗气伤阳, 以致肾阳虚衰不能温养脾阳, 或脾阳久虚不能充养肾阳, 终致脾肾阳气俱伤。脾阳虚衰, 运化无力, 气血生化无缘则见神疲乏力。腰为肾府, 位当下焦, 在体合骨, 主生殖, 故肾阳不足则腰膝酸软、畏寒肢冷、生殖功能减退。方中熟地黄养血滋阴, 填精益髓, 与山萸肉共用壮元气, 补肝肾而益精血, 共为君药; 与当归、阿胶养血之品同用则填精养血; 黄芪、人参、炙甘草益气之药鼓舞气血补养五脏; 附子、肉桂辛热之品共用, 温补心、脾、肾三脏之阳气; 淫羊藿、巴戟天重用以温补肾阳, 以上九药共为臣药; 甘草、生姜为佐, 调和诸药又兼解毒之功; 生姜、大枣为使, 调和脾胃之气, 促进药力吸收。诸药合用共奏温补脾肾、益气养血之功。

本研究结果显示, 中医辨证联合西药治疗艾滋病 HAART 所致血液毒性疗效确切, 能明显改善患者的临床症状体征, 并且随着疗程的增加改善作用更加明显, 并能明显改善患者的生活质量, 提示中医辨证联合西医治疗可以减轻 HAART 毒副作用。两组患者用药期间未见明显不良反应, 说明研究试验用药安全性良好, 验证了加味八珍汤、肾气丸、人参养荣汤与 HAART 协同使用的安全性。

参考文献

- [1] Detels R, Munoz A, McFarlane G, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS cohort study investigators [J]. J Am Med Assoc, 1998, 280 (17): 1497-1498.
- [2] Aboulafia DM, Mitsuyasi RJ. Hematologic abnormalities in AIDS [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 1991, 5 (2): 195-197.
- [3] 刘志斌, 陈秀敏, 金艳涛, 等. 高效抗逆转录病毒治疗艾滋病致血液毒性反应中医证候分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (6): 751-753.
- [4] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南 [J]. 中华传染病杂志, 2006, 24 (2): 133-144.
- [5] 孙燕. 内科肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 195.
- [6] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语·疾病部分 [S]. 1997: 10.
- [7] 全国科技名词审定委员会. 中医药学名词 [M]. 北京: 科技出版社, 2005: 65-72.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 173-175.

〔1〕 国家中医药管理局. 11 省艾滋病中医药临床治疗技术方案(试行) 〔J〕 //第一次全国中西医结合传染病学术会议论文集. 深圳: 中国中西医结合学会传染病专业委员会, 2006: 96-98.

〔10〕 方积乾. 生活质量测定方法及应用 〔M〕. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 113-118.

〔11〕 刘为民, 何丽云, 王健, 等. 世界卫生组织艾滋病生活质量量表中文版介绍及其使用说明 〔J〕. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(10): 1-2, 52.

〔12〕 罗燕, 何艳, 姚运海, 等. 八珍汤改善艾滋病高效抗逆

转录病毒治疗所致血液毒性反应的临床观察 〔J〕. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1704-1705.

〔13〕 郭会军, 刘志斌, 蒋自强, 等. 加味八珍汤治疗艾滋病 HAART 致血液毒性作用(气血两虚型)的临床观察 〔J〕 //国际中医药防治艾滋病大会论文集. 北京: 中国中医科学院广安门医院、河南中医学院第一附属医院, 2010: 113-116.

〔14〕 李东芳, 范建军, 马丽琴. 益肾健脾生血汤治疗艾滋病合并贫血 35 例疗效观察 〔J〕. 山西中医, 2011, 27(2): 14-15.

HAART-related Hematological Toxicity in AIDS Patients Treated by TCM Syndrome Differentiation Method Combined with Western Medicine: A Random Controlled Trial

GUO Huijun, YAN Lei, LI Zhengwei, JIANG Ziqiang

(The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Henan Province 450000)

ABSTRACT Objective To evaluate the effectiveness and safety of TCM syndrome differentiation method combined with western medicine in treating hematological toxicity caused by highly active anti-retroviral therapy (HAART).

Methods Totally 226 cases of AIDS with HAART-related hematological toxicity were randomized into the treatment group of 149 cases and control group of 77 cases with central randomizing system. Both groups were treated by the former HAART and basic treatment with western medicine. The treatment group was added with Modified Bazhen Decoction and Shenqi-Pill with Ginseng Yangrong Decoction one dose daily according to syndrome differentiation. The treatment lasted for 16 weeks. The symptoms and signs of patients in each group were observed respectively at the beginning and the end of 4th, 8th, 12th, and 16th week. Quality of life (QOL) was observed before and after treatment. The clinical efficacy and safety were evaluated after treatment. **Results** The total effective rate of the treatment group and control group was 77.7% and 65.7% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). The scores of symptoms were decreased gradually at different time points in both groups, with a statistical significance within each group ($F = 108.412, P = 0.000$), but with no statistical significance between groups ($F = 1.858, P = 0.174$). After treatment, QOL in both groups was significantly improved ($P < 0.05$), but with no significant difference between groups ($P > 0.05$). There were no serious adverse events in both groups during the treatment. **Conclusion** TCM syndrome differentiation combined with western medicine can reduce the hematological toxic and side-effects of HAART so that to significantly relieve the clinical symptoms and signs and improve QOL.

Keywords AIDS; highly active anti-retroviral therapy; hematological toxicity; consumptive disease

(收稿日期: 2014-04-04; 修回日期: 2014-07-20)

编辑: 王利芬

欢迎邮购医学光盘

四大经典 VCD 《黄帝内经》《伤寒论》《金匱要略》《温病学》全套 2500 元, 其中《金匱要略》单套 800 元, 其余每套 600 元。四大基础 VCD 《中医基础理论》、《中医诊断学》、《中药学》、《方剂学》全套 2700 元, 单套 700 元。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社; 收款人: 北京医海林音像书店, 邮编: 100700, 联系人: 张伟平, (010) 64014411-3036; 叶晨, (010) 64013162。