

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.05.009

中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良研究思路

许前磊^{1,2,3}, 许向前⁴, 刘颀^{2,3}, 金艳涛^{1,*}, 李青雅^{2,3}, 谢世平^{2,3}, 郭会军^{1,3}(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市人民路 19 号, 450000; 2. 河南中医药大学艾滋病研究所; 3. 河南省病毒性
疾病中医药防治重点实验室; 4. 河南中医药大学第二附属医院)

摘要 随着高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 在全球范围内的迅速推广, 人类免疫缺陷病毒 (HIV) / 获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 免疫重建不良已成为 HAART 后时期 HIV/AIDS 临床治疗的难点之一。中医药在机体免疫调节方面具有广阔的应用前景, 在 HIV/AIDS 免疫重建不良研究现状探讨的基础上, 结合中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良的临床实践, 提出开展 HIV/AIDS 免疫重建不良发生的危险因素及中医特点研究、中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良的临床方案研究、制定中西医结合防治 HIV/AIDS 免疫重建不良综合策略三个方面的研究思路, 以发挥中医药的特色优势, 促进 HIV/AIDS 免疫重建, 从而提升艾滋病临床防治水平。

关键词 获得性免疫缺陷综合征; 人类免疫缺陷病毒; 免疫重建不良; 高效抗逆转录病毒治疗

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 是由人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染引起的一种严重感染性疾病, 目前尚未有治愈的药物和方法, 国际上推广使用的高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 能够迅速降低患者体内病毒载量, 延长进入艾滋病期的时间, 极大提高了艾滋病的治疗水平^[1-2]。但临床研究发现, HAART 后 15% ~ 20% 的患者在病毒载量控制良好的情况下, CD4⁺ T 淋巴细胞计数仍未见明显增长, 这一情况被称为免疫无应答, 又称为免疫重建不良^[3]。免疫重建不良患者容易发生机会性感染, 长期发病率和病死率也较高^[4-5], 应在艾滋病临床工作中予以高度重视。随着 HAART 疗法在全球范围内的迅速推广, 覆盖人群不断扩大, HIV/AIDS 免疫重建不良已成为 HAART 后时期 HIV/AIDS 临床治疗的难点之一^[6]。中医药在机体免疫调节方面具有广阔的应用前景,

发挥中医药在 HIV/AIDS 免疫重建不良防治中早期干预、辨证论治、整体调节的特色和优势是提升艾滋病防治水平的重要途径之一。

1 HIV/AIDS 免疫重建不良研究现状

艾滋病是 HIV 侵入机体后侵袭、破坏 CD4⁺ T 淋巴细胞, 导致机体免疫功能 (主要是细胞免疫) 严重受损, 最后并发各种机会性感染和肿瘤而死亡, 以往认为这种免疫功能的破坏是不可逆转的^[7]。免疫功能重建是指 HIV/AIDS 患者经抗病毒治疗或其他治疗后, HIV 感染引起的免疫异常得以恢复到正常水平或接近正常水平^[8], 从而使与艾滋病相关的各种机会性感染和肿瘤的发生率下降, 艾滋病患者的死亡率和发病率相应减少。但研究发现, HAART 治疗后的免疫重建具有局限性, HAART 不能帮助所有 HIV 感染者实现免疫功能的重建。HIV 复制被抑制是 HAART 介导免疫重建的最主要因素, 虽然艾滋病患者经过 HAART 治疗后血浆中检测不到病毒, 但患者体内仍然存在低水平的病毒复制, 有些接受 HAART 治疗的患者 CD4⁺ T 淋巴细胞上升与病毒抑制并不完全一致^[9]。

此外, HAART 介导的免疫重建受多种因素的影响, 如既往治疗史、治疗开始时间、是否合并重叠感染以及年龄、种族、性别等。如相关研究显示, 应用 3TC (拉米夫定) + TDF (替诺福韦) +

基金项目: 国家自然科学基金 (81403342); 河南省科技攻关计划 (172102310199); 河南省高校科技创新人才支持计划 (16HASTIT031); 河南省高等学校青年骨干教师资助计划 (2015GGJS-097); 河南省中医药科学研究专项 (2015ZY01004, 2017ZY2016); 河南中医药大学特色学科中医学学科建设项目 (STS-ZYX-2017019)

* 通讯作者: jentyking@126.com, (0371) 66264733

LPV/r (克立芝) 方案治疗一线抗病毒治疗免疫学失败的艾滋病患者, 结果该方案能够促进病毒载量低而免疫功能低下患者的免疫重建^[10]; 观察不同 CD4⁺T 淋巴细胞基线值的艾滋病患者 HAART 期间 CD4⁺T 淋巴细胞计数的变化, 发现 CD4⁺T 淋巴细胞基线水平可直接影响 HAART 后免疫重建效果^[11]; 免疫重建不良现象更容易发生于基线 CD4⁺T 细胞计数 < 136.5 个/ μ l 的患者^[12]; 比较 116 例接受 HAART 治疗的艾滋病患儿与健康儿童的外周血, 同时比较 60 例艾滋病成人与健康成人外周血, 结果患儿治疗后免疫重建的恢复程度优于成人^[13]; 对 HIV/AIDS 静脉吸毒人群抗病毒治疗的免疫重建及病毒抑制进行的观察显示, 吸毒人群抗病毒治疗后免疫功能得到重建, 对病毒抑制效果明显, 但其 CD4⁺T 淋巴细胞增长小于非吸毒人群^[14]; 采用回顾性队列分析对 2547 例发生免疫重建不良的患者进行研究, 则证实男性、高龄、静脉吸毒、基线 CD4⁺T 淋巴细胞水平过低、病毒抑制不良等, 均是发生免疫重建不良的危险因素^[15]。

综上, HIV/AIDS 免疫重建影响因素众多, 作用机制尚不明确, 缺乏成熟有效的干预手段, 其作为 HIV/AIDS 免疫重建过程中的治疗难点仍有待进一步深入研究。

2 中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良临床实践

中医药在机体免疫调节方面具有独特的优势, 中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良的基础和临床研究已在积极开展并取得一定成效。在中医基础研究方面 (包括体质类型和中医证候特点) 进行了初步研究, 如对 40 例患者中医体质特征与免疫重建相关性进行的分析结果提示, 气郁质患者较非气郁质患者免疫学治疗成功概率更大^[16]; 对 63 例免疫重建不全患者常见中医证候进行分析, 发现该类患者以心脾两虚、脾肾阳虚、肾精亏虚、肝肾阴虚为常见证候^[17]。在中医临床研究方面也进行了积极的尝试, 如应用中药免疫 2 号方治疗艾滋病 HAART 后免疫重建不全患者, 结果免疫 2 号方有效率 (34.48%) 显著优于对照组 (21.37%), 表明其能够促进机体免疫重建, 改善患者的生存质量^[18]。加用益气补肾方对艾滋病 HAART 后免疫重建不全患者进行临床观察, 显示益气补肾方能够明显提高艾滋病免疫重建不全患者 CD4⁺T 细胞的绝对计数, 并可改善患者临床症状和体征, 提高其生活质量和免疫功能^[19]。另有临床观察表明, 黄芪

对常规 HAART 治疗免疫无应答的艾滋病患者 CD4⁺T 淋巴细胞具有一定提高作用^[20]。免疫 2 号方颗粒能增加 HAART 后免疫重建不全艾滋病患者的 CD4⁺T 淋巴细胞数量, 从而改善机体免疫力^[21]。无症状期 HIV 感染者在未行 HAART 前长期服用扶正抗毒丸可有效提高患者后期接受 HAART 时的免疫重建成功率^[22]。

以上临床实践显示, 中医药在 HIV/AIDS 免疫重建不良方面具有明显的优势。同时从国家层面亦高度重视中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良的研究, 分别于“十一五”“十二五”“十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项中给予相关项目资助, 在艾滋病免疫重建相关影响因素^[23]、免疫重建不良相关因素^[24-25]及中医药临床干预研究^[26]方面均取得了一定的进展。但需要说明的是, 目前尚未形成可进行临床推广的中医药干预 HAART 后免疫重建不良综合方案。

3 中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良研究思路

3.1 开展 HIV/AIDS 免疫重建不良发生的危险因素及中医特点研究

以艾滋病综合防治信息系统数据库和中医中药治疗 HIV/AIDS 项目数据库为数据来源, 以 HIV/AIDS 免疫重建不良患者的病例信息为研究对象, 并以同地区的 HIV/AIDS 病例信息为对照, 制定回顾性信息提取表提取病例的基本信息 (性别、年龄、感染途径、合并疾病)、治疗信息 (开始时间、治疗方法、治疗方案、是否调整)、实验室检查 (免疫学指标、病毒载量) 等, 通过多元统计分析, 初步确定 HIV/AIDS 免疫重建不良发生的危险因素。在回顾性研究的基础上, 选取 HIV/AIDS 免疫重建不良患者进行现状调查, 并以同地区 HIV/AIDS 免疫重建良好患者为对照, 调查项目包括一般项目、体检项目、望闻问切、体质类型、中医证候、临床分期, 明确 HIV/AIDS 免疫重建不良患者的中医特点, 为开展中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良临床方案研究提供基础依据。

3.2 开展中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良的临床方案研究

开展中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良的临床方案研究包括预防和治疗两个方面: 一方面是中医药降低 HIV/AIDS 免疫重建不良发生率的临床方案研究, 该研究应基于中医早期干预的“治未病”思想, 在对初始 HAART 治疗患者进行免疫重建不

良发生危险因素评估的基础上,结合其体质类型选取有效方药进行辨体质论治,开展中医药预防 HIV/AIDS 免疫重建不良发生的临床方案研究。另一方面是中医药治疗 HIV/AIDS 免疫重建不良的临床方案研究,该研究应基于中医既病防变的“治未病”思想,对于已发生 HIV/AIDS 免疫重建不良的患者根据其中医证候特点选取有效方药进行辨证论治,开展中医药治疗 HIV/AIDS 免疫重建不良的临床方案研究,最终形成中医药防治 HIV/AIDS 免疫重建不良的临床方案。

3.3 制定中西医结合防治 HIV/AIDS 免疫重建不良综合策略

由于 HIV/AIDS 免疫重建不良的影响因素众多,针对 HAART 治疗后判定免疫重建不良的时间点尚未达成共识^[27],因此,制定的中西医结合防治 HIV/AIDS 免疫重建不良综合策略应涵盖以下三个方面:一是根据 HIV/AIDS 免疫重建不良发生的危险因素进行风险评估,根据发生风险的程度采取预防方案进行早期干预;二是针对初始 HAART 治疗的 HIV/AIDS 患者可能出现免疫重建不良的知情说明,避免患者在治疗过程中由于免疫重建不良而丧失治疗信心,从而影响其服药依从性而造成治疗失败;三是防治 HIV/AIDS 免疫重建不良综合策略要注重中西医结合,针对出现免疫重建不良的 HIV/AIDS 在采取针对性中医方案基础上,要同时对其 HAART 方案进行评估,必要时进行方案调整,以促进 HIV/AIDS 免疫重建,从而提升艾滋病的临床防治水平。

参考文献

- [1] 陈坚,廖建英,梁旭,等. 桂西壮族地区艾滋病抗病毒治疗患者生存分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(3): 131-136.
- [2] 张臻,李向东,周超,等. 抗病毒治疗 483 例艾滋病患者生存分析 [J]. 现代医药卫生, 2015, 31(11): 1619-1623.
- [3] BENVENIST O, FLAHAULT A, ROLLOT F, et al. Mechanisms involved in the low-level regeneration of CD4⁺ cells in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy who have prolonged undetectable plasma viral loads [J]. J Infect Dis, 2005, 191(10): 1670-1679.
- [4] LOUTFY MR, GENEBAIT M, MOORE D, et al. A CD4⁺ cell count < 200 cells per cubic millimeter at 2 years after initiation of combination antiretroviral therapy is associated with increased mortality in HIV-infected individuals with viral suppression [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 55(4): 451-459.
- [5] ENGSIG FN, GERSTOFT J, KRONBORG G, et al. Long-term mortality in HIV patients virally suppressed for more than three years with incomplete CD4 recovery: a cohort study [J]. BMC Infect Dis, 2010, 10: 318-326. doi: 10.1186/1471-2334-10-318.
- [6] 许前磊,李青雅,金艳涛,等. 后 HAART 时期中医药防治艾滋病的切入点 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9): 1128-1131.
- [7] 孙富艳,卢洪洲. 艾滋病免疫重建治疗策略的研究进展 [J]. 微生物与感染, 2009, 4(1): 30-34.
- [8] 李太生,王爱霞,邱志峰. 艾滋病的免疫发病机制和免疫重建 [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 310-313.
- [9] BLANKSON JN, PERSAUD D, SILICIANO RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection [J]. Ann Rev Med, 2002, 53: 557-593. doi: 10.1007/s00122-005-2052-2.
- [10] 凌雪梅,欧松. 3TC + TDF + LPV/r 方案治疗免疫重建不良 AIDS 病人的临床观察 [J]. 中国艾滋病性病, 2014, 20(3): 154-156.
- [11] 覃川,蒋忠胜,温小凤. CD4⁺T 淋巴细胞基线值对艾滋病患者 HAART 后免疫重建效果的影响 [J]. 左江医学, 2016, 44(5): 510-513.
- [12] 杜云玲,万钢,吴焱. HIV/AIDS 病人 HAART 后免疫重建相关影响因素分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(6): 470-473.
- [13] 方美新,靳昌忠,吴南屏,等. HAART 对艾滋病成人及儿童的免疫重建作用研究 [C] //浙江省医学会. 浙江省医学会微生物与免疫学及医学病毒学学术年会暨革兰阴性菌感染论坛论文集. 杭州: 浙江省医学会, 2012: 105-108.
- [14] 黄葵,蓝珂,韦秀柏,等. 吸毒人群 HIV/AIDS 抗病毒治疗的免疫重建和疗效研究 [J]. 北京医学, 2016, 38(9): 903-906.
- [15] 魏秀青,陈曦,贺健梅,等. 湖南省 AIDS 病人 HAART 过程中影响免疫功能重建的因素分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(11): 922-925.
- [16] 许飞龙. AIDS 患者的中医体质特征与 HAART 治疗后免疫重建的相关性研究 [J]. 广州: 广州中医药大学, 2011: 1-3.
- [17] 汪雯. HIV/AIDS 患者 HAART 前后症状、证候分析及免疫重建不良患者证候探讨 [J]. 北京: 中国中医科学院, 2015: 1-3.
- [18] 刘震,王阶,林洪生. 中药免疫 2 号方对艾滋病患者免疫重建的研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(15): 2458-2462.
- [19] 赵霞,谢正兰,李铁. 加用益气补肾方对艾滋病免疫重建不全患者免疫功能的影响 [J]. 广西中医药,

2014, 37(3):36-38.

[20] 陆鹏, 莫让辉, 梁柱石. 黄芪对免疫无应答艾滋病患者 CD4⁺T 淋巴细胞数的影响 [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2014, 8(2):108-109.

[21] 刘颖, 王健, 邹雯, 等. 免疫 2 号颗粒对 HAART 后免疫重建不全艾滋病患者 CD4⁺ 淋巴细胞计数的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58(1):34-37.

[22] 李钦, 赵景云, 金玉才, 等. 长期服用扶正抗毒丸对接受高效抗反转录病毒治疗的艾滋病患者免疫重建的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(19):3469-3474.

[23] 王阶, 林洪生, 汤艳莉. 艾滋病免疫重建相关因素探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(12):1125-1129.

[24] 杜云玲, 万钢, 吴淼, 等. HIV/AIDS 病人 HAART 后

免疫重建相关影响因素分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(6):470-500.

[25] 田云飞, 肖江, 韩宁, 等. HIV/AIDS 患者高效抗逆转录病毒治疗后免疫重建不良的特征及相关因素分析 [J]. 国际病毒学杂志, 2014, 21(4):145-150.

[26] WANG J, LI Y, TANG YL, et al. Effect of immune No. 2(免疫 2 号方) on the immune reconstitution in patients with HIV/AIDS after highly active antiretroviral treatment: a randomized double blind placebo controlled trial [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(5):340-346.

[27] 田云飞, 肖江, 韩宁, 等. HIV/AIDS 患者免疫重建不良的研究进展 [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2015, 9(4):462-467.

Research Thoughts of Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Poor Immune Reconstruction in HIV/AIDS

XU Qianlei^{1,2,3}, XU Xiangqian⁴, LIU Sa^{2,3}, JIN Yantao^{1,3}, LI Qingya^{2,3}, XIE Shiping^{2,3}, GUO Huijun^{1,3}

(1. First Affiliated Hospital, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000; 2. AIDS Institute, Henan University of Chinese Medicine; 3. Henan Provincial Key Laboratory of Prevention and Treatment of Viral Diseases in Chinese Medicine; 4. Second Affiliated Hospital, Henan University of Chinese Medicine)

ABSTRACT With rapid global promotion of highly active antiretroviral therapy (HAART), the poor immune reconstitution in HIV/AIDS has become one of the difficulties in the treatment of HIV/AIDS in the post-HAART period. Chinese medicine has broad application prospects in the immune regulation. On the basis of the current research on the poor immune reconstruction in HIV/AIDS, this article puts forward research thoughts in three aspects, including 1) research on risk factors and Chinese medicine characteristics, 2) research on clinical protocols and 3) research on multi-strategy based on integrative medicine, combined with the clinical practice of preventing and treating the poor immune construction in HIV/AIDS in Chinese medicine, to give full play to the special advantages of Chinese medicine and promote the immune reconstruction in HIV/AIDS, and thus the clinical prevention and treatment of AIDS will be promoted.

Keywords acquired immunodeficiency syndrome; human immunodeficiency virus; poor immune reconstruction; highly active antiretroviral therapy

(收稿日期: 2017-07-24; 修回日期: 2017-11-08)

编辑: 崔京艳

特色王氏热透灸培训

1 王氏热透灸的特点

1) 药艾条直径 4 cm, 长 10 cm, 单根可燃烧 3 个小时, 多根并用 (3~16 根) 燃烧温度高达 551°; 2) 无需人工手拿 (有专用灸器); 3) 无烟 (艾烟净化器专利号: ZL 2016 2 0232880. x); 4) 面积大、时间短、近距离、高温、药力峻、强渗透、立即有灸感; 5) 病患易于接受; 6) 高效, 充分展现古灸大法的功力。

2 可植入针灸康复疼痛科、肾病科、肿瘤科、治未病科等。

热透灸创始人简介: 王廷峰, 安徽省阜阳市人。安徽省阜阳市东方针灸医院院长; 安徽省阜阳市颍淮基层名中医; 曾出版《扶阳化脓灸法》《扁鹊灸法治顽疾》《中国灸法》等著作, 擅长化脓灸疗法、王氏热透灸疗法治病, 临床施灸均获良效。地址: 安徽省阜阳东方针灸医院, 电话 (微信): 15956910166。

