

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.06.007

# 中医药干预 HIV 耐药的研究思路

许前磊<sup>1,2</sup>, 许向前<sup>3</sup>, 谢世平<sup>2\*</sup>, 徐立然<sup>1</sup>, 郭会军<sup>1</sup>

(1. 河南中医学院第一附属医院, 河南省郑州市人民路 19 号, 450000; 2. 河南中医学院艾滋病研究所; 3. 河南省中医院)

**摘要** 高效抗逆转录病毒联合疗法 (HAART) 是目前治疗艾滋病最有效的方法, 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 耐药是影响 HAART 治疗效果的主要原因之一。中医药在干预其他疾病的耐药方面积累了丰富的经验, 为中医药干预 HIV 耐药的研究提供了借鉴和参考。通过对 HIV 耐药分类与流行病学分析, 结合目前我国 HIV 耐药发生的特点和中医药干预 HAART 的初步实践, 提出开展 HAART 耐药的中医基础研究, 筛选干预 HAART 耐药有效方药, 最终形成中医药干预 HAART 耐药临床方案并进行推广, 拓展中西医结合治疗艾滋病的新途径。

**关键词** 中医药疗法; 获得性免疫缺陷综合征; 人类免疫缺陷病毒耐药; 高效抗逆转录病毒联合疗法

艾滋病 (AIDS) 目前仍是一种严重危害人类健康且无治愈药物和方法的重大传染病, 随着高效抗逆转录病毒联合疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 在全球范围内的推广和使用, 人们发现 HAART 能够最大限度地抑制病毒在细胞内的复制, 从而降低 AIDS 相关并发症和死亡率, 提高了 AIDS 的治疗水平。研究表明, 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 是一种变异性很强的病毒, 不规范的抗病毒治疗常常导致 HIV 耐药的产生, 而耐药则是降低 HAART 治疗效果的主要原因之一<sup>[1]</sup>。中医药以往在干预其他疾病的耐药方面积累了丰富的经验, 尤其在逆转肿瘤耐多药研究方面取得了一定的进展<sup>[2]</sup>, 这些均为中医药干预 HIV 耐药的研究提供了借鉴和参考。

## 1 HIV 耐药现状

### 1.1 HIV 耐药分类

根据 HIV 耐药的不同检测方法可分为基因型耐药和表型耐药两种。基因型耐药是指由于 HIV 基因发生变化而导致对一种或多种药物敏感性的下降; 表型耐药是指在野生型 HIV 病毒受到抑制的

药物浓度条件下, 待测病毒生长的能力<sup>[3]</sup>。由于表型耐药检测方法所需设备复杂, 价格昂贵, 检测时间长, 目前亚洲国家和地区 HIV 耐药性的检测方法多集中于基因型检测法<sup>[4]</sup>。耐药变异分为原发变异和继发变异<sup>[5-6]</sup>, 原发变异能直接影响抗病毒药物作用靶点, 通常在用药早期出现, 具有药物特异性, 显著降低一种或一类抗病毒药物敏感性, 甚至使其失效; 继发变异又称为补偿变异, 常出现于原发变异已存在的病毒基因组中。原发变异会造成 HIV 复制遗传学缺陷, 导致病毒复制不利, 继发变异纠正由原发变异导致的复制缺陷, 存储变异病毒的复制能力, 并提高病毒的耐药性, 对原发变异起到保护和促进作用

2012 年世界卫生组织 (WHO) 发布的 HIV 耐药报告把 HIV 耐药分为传播性耐药和获得性耐药两种<sup>[7]</sup>。传播性耐药统计数据显示, 欧洲、美国、日本、加拿大 10% ~ 17% 的 HIV 新感染者对至少 1 种抗逆转录病毒药物产生耐药性<sup>[8]</sup>, WHO 在 2007 年至 2010 年对 12 个中低收入国家的 5000 多人做了 36 次关于获得性 HIV 耐药的调查, 发现在开始抗逆转录病毒疗法的人群中, 对任何药物均产生 HIV 耐药的发生率从 2007 年的 4.8% 增加至 2010 年的 6.8%<sup>[9]</sup>。据中国疾病预防控制中心性病艾滋病防治中心 2011 年 12 月发布的《全国艾滋病综合防治数据信息年报》<sup>[10]</sup>显示, 我国 AIDS 抗病毒治疗总体耐药率约为 12%, 使抗病毒的治疗效果受

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项 (2012ZX10005001-005, 2013ZX10005-001-002); 国家自然科学基金 (81403342); 中国博士后科学基金 (20110491002); 河南中医学院省属科研业务专项 (2014KYYWF-YQ09)

\* 通讯作者: xspzz@126.com, (0371) 65926508

到威胁,给 AIDS 的防治工作带来了极大挑战。

### 1.2 我国 HIV 耐药发生特点

HIV 耐药性是由于病毒基因发生突变,使药物作用靶点的生化或结构特征发生改变,导致药物对病毒不敏感或敏感性下降,从而影响 AIDS 抗病毒治疗效果。目前 HAART 治疗药物主要有 6 类:核苷类反转录酶抑制剂、非核苷类反转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、HIV 融合酶抑制剂、HIV 辅助受体拮抗剂、HIV 整合酶抑制剂,已经确定的与 6 类 AIDS 抗病毒药物耐药的有关 HIV 突变基因有 200 多个<sup>[1]</sup>。

我国自 2002 年起开始对 AIDS 患者实施免费抗病毒治疗,抗病毒药物开始在国内广泛的应用。目前使用的免费 HAART 治疗方案主要包含核苷类反转录酶抑制剂、非核苷类反转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂三大类药物,截止到 2010 年底,累计有超过 10 万例患者接受了免费抗病毒治疗<sup>[1]</sup>。随着抗病毒药物治疗时间的延长,耐药监测已成为 AIDS 抗病毒治疗的重要研究内容。研究者分别对不同地区的耐药情况进行了监测,如叶晟等<sup>[2]</sup>对湖北省大冶市 12 例 AIDS 患者抗病毒治疗失败及耐药情况进行分析,发现抗病毒治疗失败患者高度耐药情况严重,建议应及早开展二线药物治疗;高红等<sup>[3]</sup>对 2011 年宁波市 272 例 HAART 效果及耐药变异进行检测,结果显示,宁波市 HIV 抗病毒治疗人群耐药毒株流行处于较低水平,但耐药突变呈多样化趋势;郑本锋等<sup>[4]</sup>对河南省西华县整群抽取接受抗病毒治疗者 371 例进行分析,结果显示,抗病毒治疗人群中病毒抑制失败率和耐药突变率较高。其他还有大量关于不同地区的 HAART 的耐药研究,部分地区已根据耐药情况进行了抗病毒方案的调整,以提高 AIDS 抗病毒治疗的临床效果。

但由于目前耐药检测的费用及实验要求等条件的影响,我国部分地区还未实现以 HIV 耐药性检测指导临床抗病毒治疗的目的,下一步要针对抗病毒治疗后 HIV 耐药性突变发生及流行情况进行深入研究,了解和掌握我国整体耐药发生特点,对于制定我国合理的抗病毒治疗方案、提高抗病毒治疗临床疗效具有重要的意义。

### 2 中医药干预其他耐药的实践

中医药在肿瘤<sup>[5]</sup>、类风湿关节炎<sup>[6]</sup>、慢性乙型肝炎<sup>[7]</sup>、耐药菌感染<sup>[8]</sup>等疾病耐药治疗中进行了积极的实践,取得了显著的临床疗效,拓展了中

西医结合临床应用的新途径。尤其在肿瘤多药耐药性研究方面进行了更为系统和全面的研究,如在中药单体方面有姜黄素<sup>[9]</sup>、汉防己甲素<sup>[10]</sup>、黄芩苷<sup>[11]</sup>、浙贝母碱<sup>[12]</sup>等单体对不同肿瘤耐药细胞株的逆转作用研究;在中药复方方面有健脾解毒方<sup>[13]</sup>、益气养阴解毒方<sup>[14]</sup>、至真方<sup>[15]</sup>等方药对不同肿瘤耐药细胞株的影响和机制研究,均显示出了广阔的应用前景,并为中医药干预疾病耐药研究提供了研究思路和方法。但目前中医药干预耐药的研究多局限于动物和体外细胞培养方面,研究对象多为药物单体,在中医药复方临床干预耐药的作用机制方面有待进行深入研究,为中医药在干预耐药方面的应用提供更为可靠的实验依据。

### 3 中医药干预 HIV 耐药的探索

鉴于 HAART 耐药是影响 AIDS 抗病毒治疗临床疗效的主要影响因素,且随着抗病毒治疗使用疗程的延长,HAART 耐药的发病率逐渐升高,中医药干预 HAART 耐药已成为中医药防治 AIDS 研究的一项重要任务。虽然一些中药提取物具有明显抗 HIV 效果和增强机体免疫功能的作用,但抗 HAART 耐药的中药研究尚处于初期阶段。运用艾康颗粒进行干预 HIV 耐药的随机双盲对照试验研究<sup>[16]</sup>结果提示,艾康颗粒干预 HIV 耐药可以稳定、提高免疫功能,且无明显不良反应。“十二五”艾滋病重大专项中医药减轻 HAART 毒副作用和 HIV 耐药的治疗方案研究正在进行,以期在中医药干预 HAART 耐药研究中取得突破。

### 4 中医药干预 HAART 耐药的研究思路

如何发挥中医药干预 HAART 耐药的特色和优势,我们认为,可以从以下 3 个方面开展研究,以期在中医药防治 HAART 耐药方面取得突破。

#### 4.1 开展 HAART 耐药的中医基础研究

首先要针对目前 HAART 耐药的基本情况进行多中心、大样本的流行病学研究,针对不同的耐药情况运用中医学传统理论进行诠释,分析其耐药发生的中医病因病机、证候分布规律及耐药基因变化与证候演变的相关性,为筛选干预 HAART 耐药的有效方药提供理论支撑。

#### 4.2 筛选干预 HAART 耐药的有效方药

借鉴中医药干预其他疾病耐药研究的思路和方法,开展中医药干预 HAART 耐药方药筛选,尤其是借鉴肿瘤耐多药研究的方法如耐药细胞株的培养,开展 HAART 耐药方药的体外研究,同时参考

中医药抗病毒研究的最新成果,结合耐药发生的中医基础研究,筛选出干预 HAART 耐药的有效方药。

#### 4.3 形成降低 HAART 耐药发生的临床方案

针对筛选出的有效方药进一步优化,采用多中心、随机双盲对照的临床研究方法,纳入 HAART 治疗的 AIDS 患者联合中医辨证治疗进行临床研究,通过检测用药前后耐药基因及 HIV 耐药率变化,以期形成中西药合用降低 HAART 耐药的优化治疗方案,为中医药治疗 HAART 耐药提供临床依据,为其进一步推广提供循证医学证据。

#### 参考文献

- [1] SABIN CA, HILL T, LAMPE F, et al. Treatment exhaustion of highly active antiretroviral therapy ( HAART ) among individuals infected with HIV in the United Kingdom: multicentre cohort study [J]. BMJ, 2005, 330 ( 7493 ): 695.
- [2] 荣震,李豫. 肿瘤多药耐药性中医药研究进展 [J]. 江苏中医药, 2012, 44( 9 ): 76-77.
- [3] 王敏杰. HIV 新近感染者耐药的现状与耐药的检测方法 [J]. 中国艾滋病性病, 2007, 13( 2 ): 182-184.
- [4] 司雪峰,徐建青,邢辉. TREAT ASIA 机构 2004 年度会议暨艾滋病耐药问题 [J]. 中国艾滋病性病, 2005, 11( 4 ): 319.
- [5] RODRIGUEZ-ROSADO R, BRIONES C, SORIANO V. Introduction of HIV drug-resistance testing in clinical practice [J]. AIDS, 1999, 13( 9 ): 1007-1014.
- [6] PIRES IL, SOARES MA, SPERANZA FA, et al. Prevalence of human immunodeficiency virus drug resistance mutations and subtypes in drug-naïve, infected individuals in the army health service of Rio de Janeiro, Brazil [J]. J Clin Microbiol, 2004, 42( 1 ): 426-430.
- [7] WORLD HEALTH ORGANIZATION. The HIV drug resistance report [EB/OL]. ( 2012-05-01 ) [2015-07-10]. [http://www.who.int/about/licensing/copy-right\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copy-right_form/en/index.html).
- [8] ROBERTS L, PASSMORE JA, WILLIANSO C, et al. Plasma cytokine level during acute HIV-1 infection predict HIV disease progression [J]. AIDS, 2010, 24( 6 ): 819-831.
- [9] 邹雯,刘颖,王健,等. HIV 耐药的研究现状 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38( 15 ): 2542-2544.
- [10] SHAFER RW, SCHAPARO JM. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART [J]. AIDS Rev, 2008, 10( 2 ): 67-84.
- [11] 郑本锋. 河南艾滋病抗病毒治疗人群 HIV 耐药及影响因素研究 [J]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2011.
- [12] 叶晟,徐仕武. 12 例艾滋病病人抗病毒治疗失败情况及耐药分析 [J]. 现代预防医学, 2010, 37( 12 ): 2342-2343.
- [13] 高红,张佳峰,张姝,等. 2011 年宁波艾滋病感染者抗病毒治疗效果及耐药分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23( 1 ): 245-247.
- [14] 郑本锋,刘宏伟,袁源,等. HIV 抗病毒治疗者病毒抑制失败影响因素及耐药 [J]. 中国公共卫生, 2011, 27( 6 ): 728-729.
- [15] 陈云龙,吴勉华. 中医药逆转肿瘤多药耐药研究现状及局限性分析 [J]. 山东中医杂志, 2014, 33( 3 ): 238-239.
- [16] 马武开,钟琴,刘正奇,等. 中医药对抗类风湿性关节炎多药耐药的思路及方法 [J]. 中医杂志, 2009, 50( 4 ): 357-359.
- [17] 王健,冯全生,范昕建,等. 中医药对拉米夫定所致乙型肝炎病毒变异的影响评述 [J]. 中医杂志, 2013, 54( 7 ): 617-619.
- [18] 刘清泉,孙宏源,高洁,等. 耐药菌感染中医病机探讨及临床中药疗效观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8( 17 ): 213-214.
- [19] 曹仕琼,李萍,尹太勇,等. 姜黄素对人肝癌细胞耐药株 Bel7402/5-FU 多药耐药性的逆转作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20( 2 ): 135-139.
- [20] 顾建华,郭仁德,张志斌,等. 汉防己甲素对人胰腺癌耐药细胞株 SWI1990-GEM 多药耐药性的逆转机制 [J]. 天津医药, 2013, 41( 1 ): 48-52.
- [21] 王术华. 黄芩苷逆转人肝癌细胞耐药株 Be-1 7402/ADM 多药耐药性的相关机制研究 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6( 9 ): 10-11.
- [22] 唐晓勇,唐迎雪. 浙贝母碱对肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的逆转作用观察及其机制探讨 [J]. 山东医药, 2012, 52( 18 ): 4-6.
- [23] 李琪,隋华,刘宣,等. 健脾解毒方介导 JNK/SAPK 信号通路调控人结肠癌细胞多药耐药 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27( 3 ): 731-735.
- [24] 严鲁萍,张伟玲,姚宇红,等. 益气养阴解毒方对 K562/A02 裸鼠移植瘤逆转作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26( 9 ): 2137-2139.
- [25] 张旭,蔡松柏,陈志霞,等. 至真方对人大肠癌多药耐药细胞株 HCT-8/VCR 中核因子- $\beta$  及 P 糖蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19( 6 ): 389-393.
- [26] 姜枫,张荣欣,郭会军,等. 艾康颗粒干预人类免疫缺陷病毒耐药的随机双盲对照试验 [J]. 中医杂志, 2013, 54( 13 ): 1115-1118.

(下转第 479 页)

- 刘霞. 全小林教授治疗 2 型糖尿病临证经验总结 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- 赵进喜, 丁英钧, 王颖辉, 等. 辨体质、辨病、辨证“三位一体”诊疗模式与糖尿病临床实践 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(8): 994-998.
- 张月苗, 张学智. 痰、瘀与原发性血脂异常的相关性研究 [J]. 河南中医, 2014, 34(4): 693-694.
- 帕力旦·吾布尔, 祝婕, 哈木拉提·吾甫尔. 2 型糖尿病中医辨证分型及其神经内分泌免疫网络紊乱的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 392-394.
- 努尔买买提·艾买提, 阿迪力·阿布力米提, 哈木拉提·吾甫尔. 神经内分泌免疫网络与复杂性疾病相关性研究进展 [J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(10): 921-925.
- 张汝学, 周金黄, 贾正平. 糖尿病发病机制与神经内

- 分泌免疫调节网络 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(6): 916-918.
- 李梦伊, 李宁, 叶晖, 等. 谢竹藩教授中医寒热辨证研究及学术思想的继承与展望 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 5-8.
- 庞宁海, 谢竹藩, 钮淑兰, 等. 脾胃病寒证和热证本质的探讨 [J]. 中医杂志, 1988, 29(9): 56-59.
- 张学智, 纪宝安, 陈宝雯, 等. 炎症因子与十二指肠溃疡寒热辨证的关系 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(5): 12-14.
- WYSOCKI J, SKOCZYNSKI S, STROZIK A, et al. Metabolic or immunometabolic syndrome? [J]. Wiad Lek, 2005, 58(1-2): 124-127.
- 周源, 夏乐, 全小林. 全小林教授运用黄连治疗糖尿病经验介绍 [J]. 新中医, 2010, 42(11): 129-131.

## Treatment of Type 2 Diabetes Based on Heat Syndrome

LI Mengyi, HUANG Xuemin, YIN MengMei, ZHANG Xuezhi

(Peking University First Hospital, Beijing, 100034)

**ABSTRACT** Diabetes is currently one of the most important non-communicable diseases to threat health of human. Based on “cold and heat” in eight principal syndrome differentiation of Chinese medicine, the article puts forward the thinking to treat type 2 diabetes from “heat” based on a system of theory sources, clinical manifestation, etiology and pathogenesis, material basis and herbal prescription. Combined with clinical syndrome, the article expounds ancient knowledge combined with current knowledge, based on syndrome to change treatments and used adjustment to avoid change, in order to improve the effectiveness of diagnosing and treating type 2 diabetes in Chinese medical clinic.

**Keywords** type 2 diabetes; consumptive thirst; cold and heat theory; heat syndrome

(收稿日期: 2015-06-03; 修回日期: 2015-09-11)

编辑: 黄 健

(上接第 475 页)

## The Research Thoughts of Chinese Medicine Intervention in Human Immunodeficiency Virus Resistance

XU Qianlei<sup>1,2</sup>, XU Xiangqian<sup>3</sup>, XIE Shiping<sup>2</sup>, XU Liran<sup>1</sup>, GUO Huijun<sup>1</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Henan Province, 450000; 2. AIDS Research Institute of Henan University of Traditional Chinese Medicine; 3. Chinese Medicine Hospital of Henan Province)

**ABSTRACT** At present, highly active antiretroviral therapy (HAART) is the most effective way to treat acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and human immunodeficiency virus (HIV) drug-resistance is one of the main reasons influencing the treatment effect of HAART. Chinese medicine has accumulated rich experience in intervening drug resistance in other diseases, which can provide references and models for the study on Chinese medicine intervention in HIV resistance. This article analyzes the classification and epidemiology of HIV drug resistance and introduces the characteristics of China's HIV resistance and the preliminary practice of Chinese medicine intervention in HAART. Then, the article provide the following suggestions, including to carry out the Chinese medicine basic study on HAART resistance, to screen the effective drug intervention of HAART drug resistance, finally to form the clinical plans of Chinese medicine intervention of HAART resistant, in order to expand the new way of treating AIDS with combining Chinese and western medicine.

**Keywords** Chinese medicine therapy; acquired immunodeficiency syndrome; human immunodeficiency virus drug-resistance; highly active antiretroviral therapy

(收稿日期: 2015-07-16; 修回日期: 2015-08-27)

编辑: 黄 健