

• 临床研究 •

免疫 2 号方对艾滋病免疫重建不全患者
临床症状、体征的影响

王 阶¹ 林洪生¹ 李 勇^{1*} 汤艳莉¹ 潘菊华¹ 吴欣芳¹ 刘 杰¹ 黄世敬¹ 樊移山²
秦海沆³ 梁 健⁴ 方 路⁵ 李广文⁶ 洪立珠² 卓 燊³ 邓 鑫⁴ 段呈玉⁵ 张祖英⁵ 谭云鹏⁵

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053; 2. 云南省艾滋病关爱中心; 3. 柳州医学高等专科学校; 4. 广西中医学院附属瑞康医院; 5. 云南省中医中药研究院; 6. 云南省文山壮族苗族自治州中医医院)

基金项目: 国家科技重大专项课题资助项目(2008ZX10005-004)

* 通讯作者: doctorliy@163.com, (010)88001381

[摘要] 目的 观察中药免疫 2 号方对艾滋病高效逆转录抗病毒治疗(HAART)后免疫重建不全患者临床症状、体征的影响。方法 选择艾滋病 HAART 治疗 1 年以上, 免疫重建不全患者 253 例, 随机分为对照组(126 例)和治疗组(127 例), 最终完成随访 233 例, 其中治疗组 116 例, 对照组 117 例。对照组采用安慰剂(每次 6.2g, 每天 2 次)联合 HAART 治疗[齐多夫定(AZT)300mg+拉米夫定(3TC)150mg+奈韦拉平(NVP)200mg, 每日 2 次]; 治疗组在 HAART 治疗基础上+免疫 2 号方(每次 6.2g, 每日 2 次)。6 个月后比较两组患者治疗前后 CD4⁺ 细胞绝对计数、免疫重建有效率、症状体征积分及症状体征改善率的变化。结果 治疗组免疫重建有效率为 34.48%, 对照组为 21.37%, 治疗组明显优于对照组($P<0.05$); 两组治疗后 3 个月、6 个月 CD4⁺ 细胞绝对计数均较治疗前明显上升($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 与对照组同时时间点比较, 治疗后 6 个月治疗组 CD4⁺ 绝对计数上升幅度明显大于对照组($P<0.05$); 治疗 6 个月后, 两组各项症状、体征均有所改善甚至消失, 治疗组在改善患者乏力、肌肉关节痛、皮肤瘙痒、气短等症状时疗效明显优于对照组($P<0.05$)。结论 免疫 2 号方能够提高患者 CD4⁺ 细胞绝对计数, 提高免疫重建有效率, 改善部分临床症状、体征。

[关键词] 免疫 2 号方; 艾滋病; 高效逆转录抗病毒治疗; 免疫重建; 症状体征; CD4⁺ 细胞

Effect of Mianyi No. 2 Formula on the Symptoms and Signs of HIV/AIDS Patients with Insufficient Immune Reconstitution

WANG Jie¹, LIN Hongsheng¹, LI Yong¹, TANG Yanli¹, PAN Juhua¹, WU Xinfang¹, LIU Jie¹, HUANG Shijing¹, FAN Yishan², QIN Haiguang³, LIANG Jian⁴, FANG Lu⁵, LI Guangwen⁶, HONG Lizhu², ZHUO Shen³, DENG Xin⁴, DUAN Chengyu⁵, ZHANG Zuying⁵, TAN Yunpeng⁵

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053; 2. AIDS Care Center of Yunnan Province 3. Liuzhou Medical College; 4. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine; 5. Yunnan Academy of TCM; 6. TCM Hospital of Wenshan Prefecture, Yunnan Province)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Mianyi No. 2 Formula (formula 2 for immune reconstitution) on the immune reconstitution and relief of symptoms and signs for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS) patients with insufficient immune reconstitution after highly active antiretroviral treatment (HAART). **Methods**

Totally 253 HIV/AIDS patients with insufficient immune reconstitution after HAART for above one year were randomized into treatment group (126 cases) and the control group (127 cases). There were 116 cases in the treatment group and 117 cases in the control group completed the follow-up. Both groups were given HAART combined treatment including Zidovudine 300mg, Lamivudine 150mg and Nevirapine 200mg, twice each day. Mianyi No. 2 Formula and placebo was added in the treatment group and the control group respectively. Six months later, the cluster of differentiation 4 (CD4) counts, the effective rate of immune reconstitution and the scores and relief rates of symptoms and signs were observed in both groups before and after the treatment. **Results** The effective rate of immune reconstitution was 34.48% and 21.37% in the treatment group and the control group respectively, with significant difference ($P<0.05$). Comparing in group, CD4 counts were significantly increased in both groups after 3 months or 6 months of treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). Comparing with the control group at the same time point, CD4 counts increased more significantly in the treatment group after 6 months of treatment ($P<0.05$). The symptoms and signs were relieved in both groups after 6 months of treatment. The treatment group was superior to the control group in relieving fatigue, muscle joint pain, itching and shortness of breath ($P<0.05$). **Conclusion** Mianyi No. 2 Formula could increase CD4 counts, improve the effective rate of immune reconstitution and relieve symptoms and signs.

Keywords Mianyi No. 2 Formula; acquired immune deficiency syndrome; highly active antiretroviral treatment immune reconstitution; symptoms and signs; cluster of differentiation 4

高效逆转录抗病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 是目前治疗艾滋病 (AIDS) 公认的有效方法, 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者或 AIDS 患者在接受 HAART 后能够有效控制 HIV 病毒载量, 且免疫功能得到一定程度的恢复, 但是临床仍有约 20% 的 HAART 患者即使病毒控制良好, $CD4^+$ 细胞却无法得到有效提高, 即所谓的免疫重建不全患者^[1]。由于免疫功能的缺陷, 这类患者往往临床表现多种症状、体征, 直接影响患者的生活质量和健康状况。中医药在改善 AIDS 患者症状、体征方面具有独特的优势, 故本研究在常规 HAART 基础上联合运用中药免疫 2 号方干预, 观察其对 HAART 后免疫重建不全患者临床症状、体征的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

253 例病例来源于 2009 年 9 月至 2010 年 5 月中国中医科学院广安门医院艾滋病临床研究基地、云南省艾滋病关爱中心、广西中医学院附属瑞康医院、云南省中医中药研究院 HAART 治疗 1 年后免疫重建不全 AIDS 患者。随机数字表由北京诺思格医药科技发展有限公司实现中心化随机过程, 各参加单位研究者在确定受试者进入本临床试验后, 通过咨询电话或短信形式获得“受试者编号”和“药物编号”进行中心随机入组。治疗组 127 例, 对照组 126 例; 最终完成随访患者 233 例, 其中治疗组 116 例, 对照组 117 例。治疗组年龄 (42.08 ± 10.41) 岁; 男 95 例, 女 32 例; 体重 (56.30 ± 8.26) kg, 感染途径: 输血 2 例, 静脉吸毒 44 例, 性传播 71 例, 其他 10 例。对照组年龄 (42.30 ± 11.98) 岁; 男 84 例, 女 42 例; 体重 (55.39 ± 7.93) kg; 感染途径: 静脉吸毒 39 例, 性传播 78 例, 其他 9 例。两组基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

诊断标准参照《全国艾滋病检测技术规范 (2009 年版)》^[2] 制定。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准: 经蛋白免疫印迹法 (Western Blot) 确认试验证实 HIV 抗体阳性; 年龄 18~70 岁; HAART 治疗 1 年以上; 病毒载量 (HIVRNA) $<$

50copies/ml, $CD4^+$ 细胞绝对计数上升 < 100 cells/ μ l; 自愿参加本研究, 签署知情同意书。

排除标准: 入组前严重机会性感染未得到控制者; 严重心、脑血管疾病, 肝、肾功能不全, 造血系统疾病、自身免疫性疾病、活动性肿瘤、结核及神经系统内分泌系统疾病; 妊娠或哺乳期妇女以及未采用安全避孕措施的育龄妇女; 精神病患者以及智力障碍者。

1.4 治疗方法

本研究采用多中心、随机、双盲、模拟剂对照的研究方法, 在美国健康研究所临床试验注册官方网站 (<http://www.clinicaltrial.gov>) 进行国际注册, 注册号: NCT00974454, 第三方监管机构 (北京诺思格医药科技发展有限公司) 全程监理, 专业生物技术公司 (北京茂扬生物技术有限公司) 负责流式细胞术的检测及室间质控。

治疗组应用 HAART: 齐多夫定 (AZT, 东北制药集团, 国药准字 H20020322) 300mg + 拉米夫定 (3TC, 葛兰素史克制药有限公司, 国药准字 H20030581) 150mg + 奈韦拉平 (NVP, 上海现代制药有限公司, 国药准字 H20080453) 200mg, 每日 2 次; 同时服用免疫 2 号方 (深圳市三九现代中药有限公司生产, 批号: 1008006, 药物组成: 西洋参、冬虫夏草菌丝体、五味子), 每包 6.2g, 每次 1 包, 每日 2 次, 早、晚餐前 30min 冲服。30 天为 1 个周期, 连续治疗 6 个周期。

对照组应用 HAART (AZT300mg + 3TC150mg + NVP200mg) 每日 2 次, 同时服用免疫 2 号方模拟剂, 每包 6.2g, 每次 1 包, 每日 2 次, 早、晚餐前 30min 冲服。30 天为 1 个周期, 连续治疗 6 个周期。免疫 2 号方模拟剂由深圳市三九现代中药有限公司设计生产, 由非试验参与人员统一包装, 模拟剂在外形、包装、颜色、气味上与原药一致。模拟剂采用经过伦理委员会论证通过, 伦理审查编号: 中国中医科学院广安门医院伦理委员会第 43 号。

1.5 观察指标与方法

免疫重建有效率: 经过 6 个月的治疗, $CD4^+$ 细胞绝对计数上升 ≥ 50 cells/ μ l 为有效, 上升 < 50 cells/ μ l 为无效^[3]。免疫重建有效率 = 有效例数 / 受试者总数 $\times 100\%$

外周血 CD4⁺ 细胞绝对计数测定:在治疗前、治疗后 1 个月、3 个月、6 个月分别进行 CD4⁺ 细胞绝对计数测定,采用流式细胞术进行检测,应用美国 BD 公司 Calibur 流式细胞仪及 Multi TEST 软件自动分析数据。

症状体征改善情况:治疗 6 个月后,观察患者所表现的 15 种症状体征积分的变化,参照《中药新药临床研究指导原则》^[4],按治疗前后积分值的变化评定疗效。显著改善:治疗后积分值比治疗前积分值下降 $\geq 70\%$;部分改善:治疗后积分值比治疗前积分值下降 $\geq 30\%$;无改善:治疗前后积分无变化或治疗后积分值比治疗前积分值下降 $< 30\%$ 。

1.6 统计学处理

采用 SAS 9.1 统计软件进行统计学分析。所有的统计检验均采用双侧检验。对每次访视时免疫重建有效率及症状体征改善率(分级)进行描述,采

表 1 两组患者治疗前后外周血 CD4⁺ 细胞绝对计数比较(50cells/ μ l, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	CD4 ⁺ 细胞绝对计数
对照组	治疗前	117	217.2 $\pm$ 121.0
	治疗 1 个月	117	210.6 $\pm$ 107.3
	治疗 3 个月	117	224.8 $\pm$ 122.8**
	治疗 6 个月	117	224.4 $\pm$ 109.1*
治疗组	治疗前	116	195.7 $\pm$ 105.7
	治疗 1 个月	116	197.6 $\pm$ 95.9
	治疗 3 个月	116	211.4 $\pm$ 107.1**
	治疗 6 个月	116	233.8 $\pm$ 127.5** Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同时间比较, $\Delta P<0.05$

用等级资料的 CMH 检验对两组进行比较;对症状体征总积分,采用成组 t 检验进行比较。

2 结果

2.1 两组患者免疫重建有效率比较

治疗组免疫重建有效 40 例,无效 76 例,免疫重建有效率为 34.48%;对照组免疫重建有效 25 例,无效 92 例,免疫重建有效率为 21.37%,治疗组免疫重建有效率明显优于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后外周血 CD4⁺ 细胞绝对计数比较

表 1 示,与本组治疗前比较,两组治疗后 3 个月、6 个月 CD4⁺ 细胞绝对计数均明显上升($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与对照组同时间点比较,治疗后 6 个月治疗组 CD4⁺ 绝对计数上升幅度明显大于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组患者症状体征改善情况比较

表 2 示,治疗 6 个月后,两组各项症状、体征均有所改善甚至消失。治疗组在改善患者乏力、肌关节痛、皮肤瘙痒、气短等症状时疗效明显优于对照组($P<0.05$)。

2.4 两组患者症状体征总积分比较

治疗 6 个月后,两组症状体征均有所改善,治疗组治疗前症状体征总积分为(6.92 $\pm$ 6.79)分,治疗后为(1.44 $\pm$ 2.46)分;对照组治疗前症状体征总积分为(6.78 $\pm$ 6.50)分,治疗后为(2.45 $\pm$ 3.90)分,两组治疗后症状体征总积分均低于治疗前($P<0.05$);治疗组治疗后的总积分改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗后症状体征改善情况比较[例(%)]

项目	治疗组(116 例)				对照组(117 例)				χ^2 值	P 值
	例数	显著改善	部分改善	无效	例数	显著改善	部分改善	无效		
乏力	63	38(60.3)	7(11.1)	18(28.6)	55	25(45.5)	1(4.0)	29(52.7)	-2.150	0.032
咳嗽	38	32(84.2)	1(2.6)	5(13.2)	43	32(74.4)	1(2.3)	10(31.3)	-0.812	0.419
肌关节痛	37	32(87.3)	4(10.8)	1(2.7)	37	22(59.5)	4(10.8)	11(29.7)	-1.836	0.040
皮肤瘙痒	33	31(94.0)	1(3.0)	1(3.0)	31	23(74.2)	1(3.2)	7(22.6)	-2.248	0.030
纳呆	18	13(72.2)	1(5.6)	4(22.2)	31	27(87.1)	0	4(12.9)	2.113	0.450
头痛	27	23(85.2)	1(3.7)	3(11.1)	30	22(73.3)	2(6.7)	6(20.0)	0.740	0.461
脱发	24	22(91.7)	0	2(8.3)	28	22(78.6)	1(3.6)	5(17.9)	1.365	0.180
气短	23	19(82.6)	2(8.7)	2(8.7)	24	7(29.2)	3(12.5)	14(58.3)	-1.501	0.014
恶心	25	22(88.0)	0	3(12.0)	23	20(87.0)	0	3(13.0)	0.297	0.769
盗汗	18	17(94.4)	1(5.6)	0	19	17(89.5)	0	2(10.5)	0.149	0.882
自汗	15	10(66.7)	2(13.3)	3(20.0)	17	12(70.6)	2(11.8)	3(17.6)	-0.610	0.548
胸痛	15	14(93.3)	0	1(6.7)	15	13(86.7)	1(6.7)	1(6.7)	0.499	0.625
腹胀	19	17(89.5)	1(5.3)	1(5.3)	15	12(80.0)	1(6.7)	2(13.3)	-0.033	0.974
呕吐	14	13(92.9)	1(7.1)	0	11	10(90.9)	1(9.1)	0	0.351	0.733
腹泻	13	12(92.3)	0	1(7.7)	9	7(77.8)	0	2(22.2)	1.992	0.133

3 讨论

“有诸内者,必形诸外”,症状、体征的改善在一定程度上反映了机体对药物治疗的反应性,并且也是衡量疗效的最直观的一项标准。近年来,国外学者采用患者报告的结局指标(patient reported outcomes,PRO)来评价疾病的影响或治疗的结局,也开始重视直接来自于患者的对其健康状况的感受进行测量^[5]。评价症状、体征疗效,在一定程度上能够突出中医治疗疾病的优势,体现中医“以人为本”的辨证论治特色,使中医药疗效评价更加客观科学。

AIDS 具有潜伏期和病程较长、免疫功能不断减弱的特点,中医一般将其归属于疫病、伏气温病、虚劳等范畴^[6]。免疫重建不全患者多属虚中夹实,其临床症状多种多样,多集中于消化系统、呼吸系统、神经系统及皮肤病变,涉及脏腑主要有肺、脾、肾^[7]。本研究发现 HAART 后免疫重建不全 AIDS 患者的主要临床表现有乏力、咳嗽、肌肉关节痛、皮肤瘙痒、头痛、脱发、恶心、气短、纳呆等。临床表现的多样,反映了 AIDS 后期免疫功能重建不全对机体造成的多种损伤。

对此期患者,治疗上多从肺、脾、肾三脏功能入手,重视培补元气。免疫 2 号方主要成分西洋参、冬虫夏草菌丝体等具有益气养阴、补肺健脾益肾之功效,是良好的免疫调节剂。现代药理学研究证实,西洋参主要活性成分为皂苷类、多糖类和氨基酸类等,其中的活性多糖可以通过激活网状内皮系统和补体、激活巨噬细胞和 T、B 淋巴细胞,诱生多种免疫因子等途径对机体的非特异性免疫系统、特异性免疫系统、细胞免疫及体液免疫产生广泛的影响,从而提高机体免疫力^[8-9]。冬虫夏草对人体免疫功能的调节具有双向作用,既能提高机体免疫细胞的数量,增强免疫细胞功能,在某些情况下又对机体异常的免疫激活起抑制作用^[10]。通过流式细胞检测,我们观察到免疫 2 号方对提高此类患者 CD4⁺ 细胞绝对计数有疗效,与对照组同时间点比较,治疗后 6 个月治疗组 CD4⁺ 绝对计数上升幅度明显大于对照组($P<0.05$);经 6 个月的治疗,治疗组免疫重建有效率达 34.48%,对照组有效率 21.37%,治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。从症状体征总积分的比较上,治疗组的总积分改善程度明显优于对照组($P<0.05$)。在诸多症状中,免疫 2 号方对改善乏力、肌肉关节痛、皮肤瘙痒和气短的症状疗效明显优于对照组($P<0.05$)。这与免疫 2 号方益气养阴、培补元气的功效相一致。乏力、气短是肺肾之气不足所致;肺主皮毛,脾主肌肉,肾主骨,免疫 2 号方通过调

整肺、脾、肾功能,显著改善皮肤瘙痒、肌肉关节疼痛等症状,为治疗 AIDS 相关症状提供了一种有效的方法。免疫 2 号方具体通过哪些环节发挥其免疫调节作用,尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen[J]. AIDS, 1999, 13(6): 669-676.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 全国艾滋病技术检测规范[M]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2009: 5-18.
- [3] 阮桂仁, 邱志峰, 李太生, 等. 高效抗逆转录病毒治疗 12 个月后艾滋病患者的免疫重建观察[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(7): 569-572.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 28-31.
- [5] FDA. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims, draft guidance[J]. Health Qual Life Outcomes, 2006, (4): 79.
- [6] 汤艳莉, 王阶. 艾滋病中医证候研究概况及思路[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2009, 11(5): 649-651.
- [7] Wang J, Lin HS, Liu MY, et al. Immune reconstitution of acquired immune deficiency syndrome[J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(6): 557-564.
- [8] 王艳宏, 刘中申, 关枫, 等. 西洋参及其制剂的免疫调节作用研究[J]. 中医药学刊, 2004, 22(3): 566-567.
- [9] 张娴, 力曙. 中药防治艾滋病研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(1): 20-22.
- [10] 郭宏春, 高继全, 习欠云, 等. 冬虫夏草研究进展[J]. 微生物学杂志, 2003, 23(1): 50-55.

(收稿日期: 2012-01-05; 修回日期: 2012-02-12)

[编辑: 侯建春]

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。

“全国名老中医专家临床经验高级讲习班”自 1999 年以来举办多期, 得到了 60 多位全国名老中医和专家的积极响应和大力支持。授课内容为全国名老中医和专家个人几十年临床经验的宝贵结晶。现已制作成光盘, 可作为中医医疗、教育和研究机构收藏以及开展继续教育的培训教材, 也可供中医医务工作者临床自学。第一期 1500 元(22DVD), 第二期 1500 元(20 DVD), 第三期 1130 元(16 DVD), 第四期 980 元(16 DVD), 第五期 1330 元(23 DVD), 第六期 1050 元(16 DVD), 第七期 710 元(13 DVD), 第八期 700 元(11 DVD), 第九期 850 元(10 DVD), 第十期 680 元(10 DVD), 第十一期 540 元(10 DVD)。总价 10970 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收, 邮编: 100700, 联系人: 张伟平, (010) 64014411-3036; 叶晨, (010) 64013162。