

中药配方颗粒治疗高效抗逆转录病毒疗法致血脂异常的多中心随机对照临床研究

倪 量¹ 王融冰¹ 万 钢¹ 郭会军² 谭行华³ 孙丽君⁴ 郑煜煌⁵

段呈玉⁶ 张 伟¹ 胡大庆⁷ 王文静⁸ 赵红心¹ 王玉光^{9*}

(1. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京市朝阳区京顺东街 8 号, 100015; 2. 河南中医学院第一附属医院;

3. 广州市第八人民医院; 4. 北京佑安医院; 5. 中南大学湘雅二医院; 6. 云南省中医中药研究院;

7. 安徽省中医院; 8. 北京中医药大学; 9. 首都医科大学附属北京中医医院)

基金项目: 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项(2008ZX10005-003)

* 通讯作者: wygzhyiaids@126.com, 13552484984

[摘要] 目的 评价中药配方颗粒与血脂康胶囊治疗高效抗逆转录病毒疗法(HAART)致血脂异常的有效性和安全性。方法 采用多中心、随机对照的研究方法将 HAART 致血脂异常患者随机分为治疗组(115 例)和对照组(55 例), 治疗组中脾虚痰阻证予消脂颗粒, 痰浊瘀阻证予二陈汤和桃红四物汤配方颗粒, 对照组予血脂康胶囊, 两组疗程均 12 周。于治疗前及治疗后第 4 周、8 周、12 周检测患者的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 并进行总体疗效评价。结果 治疗后第 12 周与对照组比较, 治疗组患者 TC、LDL-C 的变化差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者治疗 12 周与治疗前 HDL-C 前差值比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组临床控制率、显效率差异均有统计学意义。结论 血脂康胶囊和以消脂颗粒及二陈汤和桃红四物汤为组方的中药配方颗粒制剂可以作为防治 HAART 致血脂异常患者的主要中药制剂之一。

[关键词] 消脂颗粒; 二陈汤; 桃红四物汤; 血脂康胶囊; HAART; 血脂异常

Effect of Chinese Medicinal Granules on Dyslipidemia Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy: a Multi-Centered, Randomize-Controlled Trial

NI Liang¹, WANG Rongbing¹, WAN Gang¹, GUO Huijun², TAN Xinghua³, SUN Lijun⁴, ZHENG Yuhuang⁵, DUAN Chengyu², ZHANG Wei¹, HU Daqing⁷, WANG Wenjing⁸, ZHAO Hongxin¹, WANG Yuguang⁹

(1. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015; 2. Yunnan Academy of Chinese Medicine; 3. The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM; 4. The 8th People's Hospital of Guangzhou City; 5. Beijing You'an Hospital; 6. The Second Xiangya Hospital of Central South University; 7. TCM Hospital of Anhui Province; 8. Beijing University of Chinese Medicine; 9. Beijing Traditional Chinese medicine Hospital, Capital Medical University)

ABSTRACT Objective To observe the effect and safety of Chinese Medicinal Granules and Xuezhikang Capsule (capsule for dyslipidemia) for dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy (HAART). **Methods** Totally 180 cases of dyslipidemia associated with HAART were randomized into the treatment group (115 cases) and the control group (55 cases). A multi-center and randomize-controlled method was used. In the treatment group, patients of middle deficiency and phlegm obstruction syndrome were given Xiaozhi Granule (Fat Removing Granules), those of obstruction of phlegm and stasis syndrome were given prescribed granules based on Erchen Decoction (Two Matured Ingredients Decoction) and Taohong Siwu Decoction (Peach seed and safflower Decoction of Four Ingredients). Total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were observed before and 4, 8, 12 weeks after treatment. **Results** After 12 weeks of treatment, there were significant differences between groups in TC and LDL-C ($P < 0.05$). There was significant difference between groups in HDL-C after 12 weeks of treatment as compared with before treatment. Clinical control rate and markedly-effective rate between groups was significant. **Conclusion** Xuezhikang Capsule, Xiaozhi Granules and integrated granules of Erchen Decoction and Taohong Siwu Decoction could be used to prevent and control dyslipidemia associated with HAART.

Keywords Xiaozhi Granules (fat removing granules); Erchen Decoction (Two Matured Ingredients Decoction); Taohong Siwu Decoction (Peach seed and Safflower Decoction of Four Ingredients); Xuezhikang Capsule (Capsule for dyslipidemia); highly active antiretroviral therapy; dyslipidemia

高效抗逆转录病毒疗法(HAART)的出现明显率^[1]。但有将近 25% 的患者因为不能耐受降低了获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者的病死 HAART 药物的毒副作用而在 HAART 开始的前

8个月内停止用药,最终导致 HAART 治疗失败^[2-3]。在接受 HAART 治疗的患者中,有近 40% 会出现血脂异常^[4-5]。因而 HAART 所致血脂异常在 AIDS 的治疗中受到重视。以往研究表明^[6-7],中医药在血脂异常的防治中有明确的疗效,但尚未见到中医药治疗 HAART 致血脂异常的研究报道。为此,本课题组开展了多中心、随机、开放、对照的临床试验,现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准:依据《艾滋病诊疗指南》^[8]的诊断标准和《中国成人血脂异常防治指南》^[9]确定。

中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]并结合 HAART 致高脂血症的证候分布规律自拟中医辨证标准。脾虚痰阻证:主症:倦怠乏力,食欲不振;次症:口淡不渴,脘腹胀,肢体沉重,舌淡胖,苔白腻,脉细。辨证标准:2 项主症+2 项次症。痰浊瘀阻:主症:心悸,胸闷或胸痛;次症:形体异常,口淡不渴,食欲不振,肢体沉重或麻木,舌淡胖或暗红有瘀斑、苔滑腻,脉弦滑。辨证标准:1 项主症+2 项次症。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ① 抗免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性;②正在接受 HAART 治疗,HAART 治疗前血脂正常或治疗过程中曾有血脂正常,治疗后符合高脂血症诊断标准;③签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①近 1 个月内接受过其他降脂治疗者;②对本试验药物过敏或不能耐受者;③合并严重肝功能衰竭及心血管、肺、肾和造血系统等严重原发性疾病者;④精神病患者;⑤研究者判断可能干扰试验结果或增加患者治疗风险者;⑥妊娠或哺乳期妇女;⑦参加其他临床试验者。

1.2.3 脱落标准 ①出现严重药物不良反应或事件不能继续治疗者;②依从性差者;③失访,未按计划完成本研究者。

1.3 一般资料

选择 2009 年 4 月至 2011 年 1 月首都医科大学附属北京地坛医院、河南省中医学院第一附属医院、广州市第八人民医院、安徽中医学院第一附属医院、北京佑安医院、中南大学湘雅二医院收治的确诊为 HAART 致血脂异常的患者共 180 例。按研究医院行分层区组随机化。运用 SAS 9.12 统计分析软件产生随机方案,并采用中国中医科学院中医临床基础医学研究所的中央随机化系统进行受试者随机

化和药物指定。按照治疗组、对照组 2:1 进行随机设计。治疗组入组 122 例,脱落 7 例,脱落率为 5.74%;对照组入组 58 例,脱落 3 例,脱落率为 5.17%,两组脱落率差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组 115 例中男 73 例,女 42 例;平均年龄(42.91 ± 9.86)岁。对照组 55 例中男 36 例,女 19 例;平均年龄(44.00 ± 7.95)岁。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

治疗组:脾虚痰阻证予消脂颗粒,组成:黄芪 30g,西洋参 12g,白术 15g,泽泻 15g,决明子 15g,山楂 20g,姜黄 15g,丹参 10g,郁金 12g,(制)半夏 9g,陈皮 10g,枳实 10g,茯苓 15g,甘草 3g;痰浊瘀阻证予二陈汤和桃红四物汤配方颗粒,组成:(制)半夏 10g,陈皮 15g,茯苓 30g,桃仁 10g,红花 10g,虎杖 20g,郁金 15g,当归 10g,川芎 10g,丹参 15g。由三九医药有限公司加工成中药配方颗粒剂,每日 1 剂,100ml 温开水冲服。患者入组后开始服药,每日 2 次,连续 12 周。

对照组:给予血脂康胶囊,由北京北大维信生物科技有限公司生产(批号:20080251)。患者入组后开始服药,每粒 0.3g,每次 2 粒,每日 2 次,连续 12 周。

研究期间禁止使用其他影响血脂代谢的药物。

2.2 观察指标和方法

疗效性指标:治疗前及治疗后第 4、8、12 周检测患者的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

安全性指标:在治疗后第 4、8 和 12 周对安全性指标进行观测,包括一般体检项目、血常规、尿常规、大便常规、肝功能、肾功能及治疗期间发生的不良反应。

2.3 疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]制定:临床控制:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;实验室各项检查恢复正常。显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;血脂检测达到以下任一项者:① TC 下降 $\geq 20\%$,② TG 下降 $\geq 40\%$,③ HDL-C 上升 $\geq 0.26\text{mmol/L}$,④ TC-HDL-C/HDL-C 下降 $\geq 20\%$ 。有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;血脂检测达到以下任一项者:① TC 下降 $\geq 10\%$ 但 $<20\%$;② TG 下降 $\geq 20\%$ 但 $<40\%$;③ HDL-C 上升 $\geq 0.104\text{mmol/L}$ 但 $<0.26\text{mmol/L}$;④ TC-HDL-C/HDL-C 下降 $\geq$

10%但<20%。无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少<30%;血脂检测未达到以上标准者。

2.4 统计学方法

采用 SAS 9.2 统计分析软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,所有检验采用双侧检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 TC、TG、LDL-C、HDL-C 比较

表 1 示,与治疗前比较,对照组 TC、TG、LDL-C 在治疗后第 12 周下降,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗后比较,对照组第 12 周 TC、LDL-C 下降优于治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗组 TG 在治疗后第 12 周下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组在治疗后第 4、8 周 TG 均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后 TC、TG、LDL-C 水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

分组	时间	例数	TC	TG	LDL-C
治疗组	治疗前	115	5.62±1.63	5.39±4.89	2.76±1.15
	第 4 周	115	5.87±1.63	4.92±4.72	2.99±1.40
	第 8 周	115	5.72±1.59	5.00±4.82	2.81±1.16
	第 12 周	115	5.18±1.80*	4.53±4.93△	2.66±1.21*
对照组	治疗前	55	5.75±1.96	5.55±5.00	2.64±1.33
	第 4 周	55	5.59±1.58	4.27±3.96△	2.83±1.32
	第 8 周	55	5.44±1.57	3.95±2.78△	2.76±1.14
	第 12 周	55	4.57±1.46△	3.74±3.01△△	2.23±0.93△

注:与本组治疗前比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与对照组同时间点比较,* $P < 0.05$

表 2 示,与治疗前相比,两组治疗后 HDL-C 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,治疗组第 12 周与治疗前 HDL-C 差值优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.2 两组患者总体疗效比较

表 3 示,与对照组比较,治疗后治疗组患者临床控制率、显效率差异均有统计学意义($P < 0.05$),对照组总体优于治疗组。

表 3 两组患者总体疗效比较[例(%)]

分组	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗组	115	7(6.09)	54(46.96)	24(20.87)	30(26.09)	85(73.91)
对照组	55	8(14.55)	31(56.36)	11(20.00)	5(9.09)	50(90.91)

4 讨论

血脂异常是 HAART 常见的毒副作用之一^[11-12],增加了 AIDS 患者心肌梗死等其他相关疾病的发病率和死亡率。目前的治疗指南提倡与普通人群一样要积极防治 AIDS 患者的血脂异常^[13-14]。但是,相关西药的治疗有一定的局限性,治疗存在一定困难^[15]。

在接受抗病毒治疗的 AIDS 患者中,有 70% 患者由于血脂异常增加了心血管疾病的危险因素^[16],主要表现为严重的高甘油三酯血症、HDL-C 异常减少和 LDL-C 的异常升高,尤其是接受蛋白酶抑制剂 (PI) 治疗和出现脂肪异常分布的患者,其表现更为突出。血脂异常加上 AIDS 患者的其他危险因素,如胰岛素抵抗、血管炎症反应等,往往导致患者出现冠状动脉疾病前的血管病变。目前对 HAART 导致血脂异常的机制还不明确,但多认为是内分泌和代谢的异常等多因素造成身体脂肪的异常分布^[17-18]。

中医学认为,血脂为膏脂之属,其代谢有赖于脏腑的气化作用。若膏脂输化失常,清从浊化则浊脂为患。脏腑虚衰,气虚痰瘀为其主要病机之一。脏腑虚弱以脾虚失运、肝之疏泄失调、肾之温煦滋养功能失常为主,使水谷精微精者化为浊,浊可酿痰致瘀,痰瘀阻滞反过来又可致气血津液之气化、输布、转运及利用失常,膏脂积而不化进一步促进痰瘀形成。因此,本病治疗当以健脾益气、活血祛瘀化浊为法。消脂颗粒中黄芪、白术、西洋参具有健脾益气作用,泽泻、半夏、陈皮、枳实、茯苓、郁金具有理气、行气、祛湿化痰之功,加入具有降血脂功效的决明子、山楂、姜黄、丹参,全方共奏健脾益气、理气化痰、降血脂的功用。桃红四物汤合二陈汤中半夏、陈皮、茯苓、郁金具有理气化痰之功,桃仁、红花、当归、川芎、丹参均有活血祛瘀之效,全方共奏活血祛瘀、化痰功

表 2 两组治疗前后 HDL-C 比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

分组	例数	治疗前	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 12 周-治疗前
治疗组	115	1.20±0.45	1.30±0.46	1.31±0.43	1.31±0.71	0.12±0.60*
对照组	55	1.28±0.35	1.30±0.39	1.37±0.44	1.22±0.36	-0.06±0.36

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

效。血脂康是治疗高脂血症有效的药物^[7,19-20],具有降低血脂作用^[21-24]。因此,选择血脂康作为对照药进行研究。

本研究结果显示,中药配方颗粒剂和血脂康均能改善 HAART 所致的血脂异常,但中药配方颗粒疗效稍差于血脂康。血脂康在降低 TC、LDL-C 方面优于中药配方颗粒,但中药配方颗粒剂在升高患者 HDL-C 方面优于血脂康。以上结果表明,血脂康和以消脂颗粒及二陈汤和桃红四物汤为组方的中药制剂可以作为防治 HAART 致血脂异常患者的主要中药制剂之一。

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. Multi-center AIDS Cohort Study Investigators [J]. JAMA, 1998,280(17):1497-1503.
- [2] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients[J]. HIV Med, 2010,11(2):104-113.
- [3] Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions[J]. Ann Intern Med, 1999,131(2):81-87.
- [4] Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002,87(11):4845-4856.
- [5] Kinlaw WB, Marsh B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART[J]. Endocrinology, 2004,145(2):484-486.
- [6] 邢小阳. 防风通圣散治疗高脂血症 40 例[J]. 新中医, 2002,34(5):58.
- [7] 王卫霞, 陈可冀. 血脂康胶囊治疗高脂血症有效性和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2006,6(5):352-360.
- [8] 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.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007,35(5):390-419.
- [10] 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, 2002:85-90.
- [11] Hogg RS, Yin B, Kully C, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens[J]. CMAJ, 1999,160(5):659-665.
- [12] Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D study[J]. HIV Med, 2006,7(4):218-230.
- [13] Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group[J]. Clin Infect Dis, 2003,37(5):613-627.
- [14] Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV[J]. HIV Med, 2008,9(2):72-81.
- [15] Mallewa JE, Wilkins E, Vilar J, et al. HIV-associated lipodystrophy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options[J]. J Antimicrob Chemother, 2008,62(4):648-660.
- [16] Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions[J]. Ann Intern Med, 1999,131(2):81-87.
- [17] Lee EC, Walmsley S, Fantus IG. New-onset diabetes mellitus associated with protease inhibitor therapy in an HIV-positive patient: case report and review[J]. CMAJ, 1999,161(2):161-164.
- [18] Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, et al. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance[J]. Lancet, 1998,351(9119):1881-1883.
- [19] 寇文谔. 血脂康防止冠心病若干研究进展[J]. 中国全科医学, 2007,10(15):1294-1295.
- [20] 血脂康胶囊临床应用中国专家共识组. 血脂康胶囊临床应用中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2009,48(2):171-174.
- [21] 陆宗良, 邱宗英, 刘苏, 等. 血脂康治疗高脂血症的临床观察[J]. 中国循环杂志, 1997,12(1):12-15.
- [22] Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Effect of xuezhikang, a cholestin extract, on reflecting postprandial triglyceridemia after a high-fat meal in patients with coronary heart disease[J]. Atherosclerosis, 2003,168(2):375-380.
- [23] 吴永健, 俞虹, 秦学文, 等. 不同类型高脂血症小而密低密度脂蛋白的水平及调血脂治疗对其影响[J]. 中国循环杂志, 2002,17(6):430-433.
- [24] 徐伯平, 程蕊琳, 鲁翔. 血脂康对低密度脂蛋白体外氧化修饰的影响[J]. 中华内科杂志, 1999,38(8):520-522.

(收稿日期:2012-01-05;修回日期:2012-04-25)

[编辑:王利芬]