

• 临床研究 •

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

姜 枫¹ 张荣欣¹ 郭会军^{2*} 刘 佳³ 崔为国³
程跃武⁴ 蒋自强² 金艳涛² 陈秀敏²

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西壮族自治区南宁市华东路 10 号, 530011;

2. 河南中医学院第一附属医院; 3. 河南省疾病预防控制中心; 4. 河南省上蔡县疾病预防控制中心)

基金项目: 国家“十一五”科技重大专项资助项目(2009ZX10001-017-03)

* 通讯作者: guo_6268505@163.com, (0371)66264904

[摘要] 目的 观察艾康颗粒干预人类免疫缺陷病毒(HIV)耐药的疗效和安全性。方法 采用随机双盲对照设计, 选择使用高效抗反转录病毒治疗(HAART)3~4 年、病情和免疫功能稳定的艾滋病患者 100 例, 90 例完成观察, 治疗组和对照组各 45 例。治疗组和对照组在 HAART 的基础上分别使用中药艾康颗粒和艾康颗粒模拟剂进行 9 个月的临床干预, 治疗前后检测 CD4⁺T 细胞计数、HIV 病毒载量(HIVVL)进行免疫学疗效和 HIVVL 疗效判定, 观察 HIV 耐药发生率和不良反应。结果 治疗组治疗前耐药率为 21.43%, 治疗后 23.81%; 对照组治疗前耐药率为 27.27%; 治疗后为 30.00%, 两组患者耐药率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗后 CD4⁺T 细胞计数低于治疗前($P<0.05$); 治疗组治疗前后 CD4⁺T 细胞计数差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗组免疫学疗效优于对照组($P<0.05$)。两组治疗前后 HIVVL 比较和 HIVVL 疗效比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组均未出现明显不良反应。结论 艾康颗粒干预 HIV 耐药可以稳定、提高免疫功能, 并且无明显不良反应。

[关键词] 艾康颗粒; 人类免疫缺陷病毒; 耐药; 免疫功能; 病毒载量

Double-Blind, Randomized-Controlled Trial of Aikang Granules for Human Immunodeficiency Virus Resistance

JIANG Feng¹, ZHANG Rongxin¹, GUO Huijun², LIU Jia³, CUI Weiguo³, CHENG Yuewu⁴, JIANG Ziqiang², JIN Yantao², CHEN Xiumin²

(1. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Province 530011; 2. First Affiliated Hospital of Henan University of TCM; 3. Henan Provincial Center for Disease Prevention and Control; 4. Center for Disease Prevention and Control of Shangcai County, Henan Province)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy and safety of Aikang Granules for human immunodeficiency virus (HIV) resistance. **Methods** A double-blind randomized controlled trial (RCT) was designed and 100 stable acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients who accepted highly active anti-retroviral therapy (HAART) for 3 to 4 years were chosen. Ninety patients who completed the observation were randomized into the treatment group and control group, with 45 in each. Aikang Granules or placebo was given to the treatment group and control group respectively on the basis of HAART. The treatment lasted for 9 month. The CD4⁺T cell count and HIV viral load (HIVVL) was detected. The immunological efficacy and HIVVL efficacy was evaluated. The prevalence of drug-resistant HIV and adverse reactions were observed. **Results** The prevalence of drug-resistant HIV in the treatment group was 21.43% and 23.81% before and after treatment respectively. The prevalence of drug-resistant HIV in the control group was 27.27% and 30.00% before and after treatment respectively. There was no significant difference between groups in the prevalence of drug-resistant HIV ($P>0.05$). The CD4⁺T cell count was significantly decreased in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in CD4⁺T cell count after treatment in the treatment group ($P>0.05$). There was no significant change in HIVVL and HIVVL efficacy after treatment in both groups ($P>0.05$). There was no adverse reaction in both groups. **Conclusion** Aikang Granules can improve the immune function of drug-resistant HIV patients.

Keywords Aikang Granules; human immunodeficiency virus; drug-resistant; immune function; viral load

艾滋病是严重威胁人类健康的传染病。高效抗反转录病毒治疗(HAART)使艾滋病患者的死亡率下降、生存时间延长^[1]。但研究显示, 人类免疫缺陷病毒(HIV)耐药率逐年增加, 针对不同类别的药物,

HIV 的基因耐药率已达 4%~45%,严重影响 HAART 临床效果^[2-5]。对于 HIV 耐药病例的处理,目前仍以更换药物为主,但国内可供选择的药物有限。本研究以中药艾康颗粒为干预药物,进行随机双盲对照试验,观察其干预 HIV 耐药的疗效及安全性,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

艾滋病诊断参照《艾滋病诊疗指南》^[6]。

1.2 纳入标准

①符合艾滋病诊断标准;②年龄 18~65 岁;③接受 HAART 3~4 年,HAART 后未出现艾滋病机会性感染,CD4⁺T 细胞计数最近半年两次检测稳定;④自愿作为受试对象,签署知情同意书。

1.3 排除标准

①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,精神病患者;②妊娠或哺乳期妇女。

1.4 一般资料

采用随机、双盲、对照试验。由不参与临床研究实施的统计人员使用 SPSS 19.0 软件将病例按照 1:1 的比例随机分为治疗组和对照组。随机方案的隐藏采用完全隐藏法,即按顺序编码、密封于不透光的信封并对药物进行编盲、准备应急信封。筛选合格的受试者按照就诊顺序,拆封对应序号的随机信封,确定使用药物编号。收集 2010 年 10 月至 2011 年 4 月河南省上蔡县研究病例 100 例,90 例完成观察。治疗组 45 例中男 18 例,女 27 例;平均年龄(51.22±8.38)岁;平均用药时间(36.28±13.57)个月。对照组 45 例中男 13 例,女 32 例;平均年龄(50.53±7.92)岁;平均用药时间(38.12±12.39)个月。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

治疗组给予艾康颗粒,由人参 10g、淫羊藿 12g、鹿角胶 12g、山萸肉 10g、杜仲 10g、当归 12g、丹参 10g、茯苓 12g、半夏 6g、甘草 9g 等组成;对照组给予安慰剂,由淀粉和糊精制成,外包装与治疗组药物完全相同。上述药物均由深圳市三九制药公司提供,每日 1 剂,混匀后分两次开水冲服。两组均 3 个月为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

2.2 伦理学审查

本研究经河南中医学院第一附属医院医学伦理

委员会审查通过(批件号:河南中医学院第一附属医院医学伦理委员会 YFYKTLL2010-02),受试者签署知情同意书。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 HIV 耐药情况 采用扩增/测序(In-House)的方法,对病毒载量 $>500\text{cp/ml}$ 的样本进行基因型耐药性检测。使用 QIAGEN 公司 QIAam[®] Viral RNA MiniKit 提取 HIV-RNA。以 RNA 为模板对 HIV-1pol 区进行巢式 RT-PCR 扩增。使用 ABI 377 全自动 DNA 测序仪双脱氧终止法测序。用 ContigExpress 软件进行基因序列拼接及整理,整理序列提交 Stanford HIV Drug Resistance Database (<http://hivdb.stanford.edu>),利用该网站提供的耐药序列分析软件 HIVDB 进行分析,确定基因型耐药变异的位置和类型。病例样本检测结果按抗 HIV 药物敏感(S)、潜在耐药(P)、低度耐药(L)、中度耐药(I)和高度耐药(H)进行评估判断,以患者出现对药物低度耐药及以上为耐药。由河南省疾病预防控制中心和北京诺塞基因组研究中心有限公司协助完成。

2.3.2 免疫学指标及 HIV 病毒载量 CD4⁺T 细胞计数使用美国 BD 公司生产的 FACS Calibur 流式细胞仪进行检测,治疗前后各检测 1 次,由上蔡县疾病预防控制中心协助完成。HIV 病毒载量(HIVVL)采用 COBAS AMPLICOR HIV-1 定量检测试剂盒 1.5 版(瑞士罗氏公司),通过 Amplicor COBAS 全自动 PCR 临床诊断系统进行检测,治疗前后各检测 1 次,由河南省疾病预防控制中心协助完成。

2.3.3 安全性指标 于治疗前后检测血常规、肝功能、肾功能等。

2.4 疗效评价标准

参考文献[7]中标准。免疫学疗效判定:有效:CD4⁺升高 $\geq 50/\text{mm}^3$;稳定:CD4⁺升高或下降 $< 50/\text{mm}^3$;无效:CD4⁺下降 $\geq 50/\text{mm}^3$ 。HIVVL 疗效判定:有效:血浆 HIV-RNA 水平下降,拷贝数降低 $\geq 1\log/\text{ml}$;稳定:血浆 HIV-RNA 拷贝数上升或下降 $< 1\log/\text{ml}$;无效:血浆 HIV-RNA 水平持续上升,拷贝数上升 $\geq 1\log/\text{ml}$ 。

2.5 统计学方法

采用符合方案数据分析(PP)对所有符合试验方案且完成分析测定的观察单位及其观察值进行统计分析。采用 SPSS 19.0 统计分析软件,组内自身前后对照比较符合正态分布的定量资料采用配对 t

检验,定性资料采用 χ^2 检验;治疗前后的组间差异比较采用协方差分析,两组疗效比较采用非参数检验。

3 结果

3.1 两组患者 HIV 耐药情况比较

治疗组治疗前检测 42 例中 9 例耐药,耐药率为 21.43%;治疗后检测 42 例中 10 例耐药,耐药率为 23.81%。对照组治疗前检测 44 例中 12 例耐药,耐药率为 27.27%;治疗后检测 40 例中 12 例耐药,耐药率为 30.00%。两组患者治疗前后组内和组间比较,耐药率差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗 6 个月后有 2 例耐药的患者的耐药基因位点和耐药药物减少,其中 1 例耐药位点由 M41L、M184V、T215Y、K103N、Y181C 减少为 K103N,耐药药物由拉米夫定(3TC)、曲他滨(FTC 恩)、依非韦伦(EFV)、奈韦拉平(NVP)减少为地拉韦定(DLV)、EFV 和 NVP;另 1 例耐药位点由 K103N 变为 V179E,耐药药物由 DLV、EFV 和 NVP 减少到无明显耐药药物。

3.2 两组患者治疗前后 CD4⁺T 细胞计数比较

表 1 示,对照组治疗后 CD4⁺T 细胞计数低于治疗前($P<0.05$);治疗组治疗前后 CD4⁺T 细胞计数差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前后组间比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后 CD4⁺T 细胞计数比较(个/ μ l, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	45	529.89 $\pm$ 242.03	514.22 $\pm$ 242.72
对照组	45	583.62 $\pm$ 271.54	460.93 $\pm$ 255.46*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$

3.3 两组患者免疫学疗效比较

治疗组 45 例中有效 18 例,稳定 9 例,无效 18 例;对照组 45 例中有效 8 例,稳定 11 例,无效 26 例。治疗组免疫学疗效优于对照组($P<0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后 HIVVL 比较

治疗前后未检测到 HIVVL 治疗组 23 例,对照组 20 例。表 2 示,两组治疗前后 HIVVL 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 HIVVL 比较(log/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	22	3.29 $\pm$ 1.44	2.53 $\pm$ 2.22
对照组	25	3.25 $\pm$ 1.58	2.91 $\pm$ 1.93

3.5 两组患者 HIVVL 疗效比较

将治疗前后 HIVVL 均检测不到的病例按有效计算,治疗组 45 例中有效 30 例,稳定 9 例,无效 6 例;对照组 45 例中有效 23 例,稳定 12 例,无效 10 例。两组 HIVVL 疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.6 安全性评价

治疗前后两组患者血常规、肝功能、肾功能未见明显异常。

4 讨论

由于 HAART 的推广应用,艾滋病已经由一种“不治”之症、“难治”之症转变为“可治”之症,但随着治疗时间的延长,HIV 耐药的问题凸显,成为导致治疗失败的重要原因^[8]。HIV 耐药是病毒、宿主、药物三方面相互影响、相互作用的结果,其机制复杂,目前尚不完全清楚。HIV 耐药导致死亡病例增加,因更换“二线药物”使治疗费用增加、耐药毒株传播已经成为公共卫生问题^[9]。

中医药在干预细菌耐药、肿瘤耐药等方面开展了一系列卓有成效的工作,为开展中医药干预 HIV 耐药提供了思路借鉴,如中医药干预细菌耐药可以通过消除 R 质粒、抑制细菌主动外排泵、抑制耐药基因的表达等途径逆转细菌耐药性^[10]。以中医辨证论治理论为指导,发挥其多靶点、多环节、不良反应少等特点,可在中医药干预 HIV 耐药方面发挥作用。本课题组临床实践中观察发现,出现 HIV 耐药的患者在中医证候上多表现为脾肾亏损、痰瘀互结,据此拟定了以益气补肾、活瘀化痰为治则的艾康颗粒,方中人参、淫羊藿、鹿角胶、山萸肉、杜仲益气补肾,当归、丹参活血化瘀,半夏、茯苓化痰,甘草调和诸药,共起益气补肾、活瘀化痰之效。

本研究结果显示,对照组治疗后 CD4⁺T 细胞计数明显下降($P<0.05$),而治疗组治疗后 CD4⁺T 细胞计数无明显变化($P>0.05$),说明中药艾康颗粒干预 HIV 耐药,有稳定、提高免疫功能的效果,并且无明显不良反应。在降低耐药的发生率上治疗组虽与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但艾康颗粒干预 6 个月后有 2 例耐药的患者的耐药基因位点和耐药药物减少,而对照组无 1 例出现。如果扩大样本量、延长观察时间,可能获得更好的结论,有待进一步研究。

参考文献

- [1]姜枫.后 HAART 时代中医药防治艾滋病研究的几点思考[J].江苏中医药,2008,40(12):6-7.

- [2]袁宏丽,郑煜煌,周华英,等. 湖南省未经抗病毒治疗的 HIV-1 感染者耐药基因变异研究[J]. 中国感染控制杂志, 2008, 7(1): 5-8.
- [3]李韩平,李宏,杨坤,等. 河南省部分艾滋病患者抗病毒治疗的临床效果以及基因型耐药分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2005, 25(3): 194-198.
- [4]万卓越,李杰,付笑冰,等. 应用 HIV-1 耐药性基因型检测广东部分地区 HIV 耐药株[J]. 中国艾滋病性病, 2006, 12(3): 204-206.
- [5]刘海霞,李韩平,李压,等. 北京市部分艾滋病患者的耐药性分析及对抗病毒治疗效果的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2007, 27(11): 1011-1015.
- [6]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, 2005, 24(2): 133-144.
- [7]国家中医药管理局中医药防治艾滋病工作组织协调小组办公室. 11 省中医药治疗艾滋病项目临床技术培训资料[Z]. 2005: 1-12.
- [8]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): 728-730.
- [9]邵一鸣. HIV 耐药监测策略和检测技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 2.
- [10]杭永付,薛晓燕,方芸,等. 中药抗菌和逆转耐药作用机制研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(47): 4504-4507.
- (收稿日期: 2012-12-17; 修回日期: 2013-04-15)
- [编辑: 邓媛]

读者·作者·编者

如何正确引用参考文献

参考文献是学术论文的重要部分,引用参考文献是反映论文的科学性及学术水平的重要依据。一般而言,除了会议消息报道等简讯外,每篇论文均应附参考文献。

作者引用的参考文献应为亲自阅读过的、主要的、发表于正式出版物上的原始文献。应避免引用摘要、简讯、未公开发表或在非正式出版物上发表的文献。

参考文献著录格式执行 GB/T 7714—2005《文后参考文献著录规则》。不同类别的参考文献著录格式有所不同。主要参考文献著录格式如下。

1 连续出版物(期刊,含外文期刊)

[序号]主要责任者(作者为 3 位以下全部著录,3 位以上著录 3 位,加“等”)。文献题名[J]。刊名,出版年份,卷号(期号):起页—止页(之间用半字线连接,下同)。

【示例】

[1]潘峰,朱建华,郭建文. 朱良春膏方运用虫类药经验[J]. 中医杂志, 2012, 53(11): 912-913.

2 专著

[序号]主要责任者(作者为 3 位以下全部著录,3 位以上著录前 3 位,加“等”)。文献题名[M]。版次(第 1 版不著录)。出版地:出版者,出版年:起页—止页。

【示例】

[1]张超中. 中医哲学的时代使命[M]. 3 版. 北京:中国中医药出版社, 2009: 168-169.

3 外文专著

[序号]原著主要责任者(作者为 3 位以下全部著录,3 位以上著录前 3 位,加“等”)。文献题名[M]。译者(保留前三位译者姓名,后者加“等”)。姓名之间,姓名与等字之间,姓名与译字之间用“,”分隔。出版地:出版者,出版年:起页—止页。

【示例】

[1]Seth A. Spector. 外科学[M]. 刘淑芬,王志,刘昊铭,等,译. 天津:天津科技翻译出版公司, 2008: 16.

4 报纸文章

[序号]主要责任者。文献题名[N]。报纸名称,出版年,月(日):版次。

【示例】

[1]耿挺. 中药注射剂何去何从[N]. 上海科技报, 2010, 4(9): A01.

5 电子文献

[序号]主要责任者。电子文献题名[文献类型/载体类型]。[发表或更新日期或引用日期]。获取和访问路径。

【示例】

[1]姚伯元. 毕业设计规范化管理与培养学生综合素质[EB/OL]. [2005-02-02]. <http://www.h-edu.com/>.

6 析出文献

[序号]析出文献责任者。析出题名[文献类型]//原文献责任者。专著题名。出版地:出版者,出版年:起页—止页。

【示例】

[1]罗云. 安全科学理论体系的发展及趋势探讨[M]//白春华,何学秋,吴宗之. 21 世纪安全科学与技术的发展趋势. 北京:科学出版社, 2000: 1-5.

7 学位论文、论文集、报告

[序号]主要责任者。文献题名[文献类别代码]。出版地:出版者,出版年。

【示例】

[1]王松梅. 针罐综合疗法治疗慢性疲劳综合征的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2003.

附:参考文献著录中的文献类别代码 <http://www.cnki.net>

普通图书:M;论文集:C;汇编:G;报纸:N;期刊:J;学位论文:D;报告:R;标准:S;专利:P;数据库:DB;计算机程序:CP;电子公告:EB。