

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.22.017

综述

艾滋病中药新药领域的发展现状及展望

刘颖[✉]

1. 中国中医科学院中医药防治艾滋病研究中心, 北京市东直门内南小街 16 号, 100700

[摘要] 中医药治疗艾滋病取得了一定进展, 但新药开发工作相对滞后。通过对艾滋病中药新药发展现状进行分析, 对中药新药的需求、研发定位以及目前存在的难点等方面进行评述, 以期推动艾滋病中药新药的研发。认为未来中药新药的临床需求主要在免疫重建不良、耐药、脏器损害以及情志相关的合并症等重点领域, 新药研发主要应从促进免疫重建、改善症状、干预合并代谢性疾病等定位进行考虑。

[关键词] 艾滋病; 中药新药研发; 免疫重建

艾滋病 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 是由感染人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 引起的恶性传染病, 抗病毒疗法 (antiretroviral therapy, ART) 使艾滋病成为一种慢性可控性疾病, 但 ART 无法彻底清除患者体内的病毒, 且随着治疗时间的延长, 患者会出现一系列消化道症状、神经毒性、血液毒性等不良反应^[1]。近年来中医药防治艾滋病在改善免疫功能、减轻西药毒副作用、缓解症状体征、提高生存质量等方面取得了一定的成果, 中药在艾滋病治疗中参与能力显著提高, 治疗人数逐年上升^[2]。《中国艾滋病诊疗指南 (2021 年版)》提出, 以多学科协作为基础的全病程管理将是今后艾滋病诊疗模式的主要方向^[3]。中医药防治艾滋病丰富了我国艾滋病防治体系, 中西医协同治疗是未来艾滋病治疗的关键措施^[4], 建立中西医协同治疗临床路径, 丰富艾滋病的治疗手段, 为创建中西协同治疗艾滋病的中国模式奠定基础。

目前, 我国新报告 HIV 感染病例数及晚发现、重点地区和特定人群 HIV 新发感染、HIV 耐药传播等未见改善, 艾滋病合并慢性病的发病率和病死率依然呈上升趋势^[5]。艾滋病疫情依然严峻, 在中医理论指导下, 根据艾滋病治疗的临床需求开发符合临床定位的系列中药新药迫在眉睫。本文在系统梳

理中医药治疗艾滋病研究进展的基础上, 分析艾滋病中药新药发展现状, 并以治疗需求为导向, 深入探讨中医中药在艾滋病方面的作用和优势, 从技术层面和政策层面分析艾滋病中药新药研发面临的问题和挑战, 为艾滋病新药研发提供思路及研究方向。

1 艾滋病中药新药发展概况

中医药治疗艾滋病始于 1987 年“中坦中医药合作试治艾滋病项目”。从 1990 年开始, 在国家科技攻关计划、国家高技术研究发展计划 (“863”计划)、国家重点基础研究发展计划 (“973”计划)、国家自然科学基金等项目支持下, 中医药治疗艾滋病的相关研究逐步在国内展开。2008 年在“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项支持下, 全国开展了中医药治疗艾滋病大型科研协作, 构建了有中医药参与的艾滋病防治体系。

相比中医药治疗艾滋病科研工作, 艾滋病中药新药开发工作相对滞后, 相关政策法规出台较少。艾滋病中药新药分为抗艾滋病毒药和艾滋病辅助用药 (增效减毒、提高免疫、改善症状等)^[6]。截至 2020 年 12 月, 治疗 HIV/艾滋病的中药新药临床试验申请 23 个, 新药注册申请 6 个, 临床试验申请前沟通交流申请 1 个; 其中, 批准临床试验 12 个 (获批时间均早于 2010 年), 批准生产 1 个 (2005 年获批)。临床和实验研究报道较多且有疗效的抗 HIV 中药复方有: 中研 2 号、艾宁颗粒、免疫 2 号、唐草片、益艾康胶囊、复方 SH、克艾特胶囊、乾坤

基金项目: 国家自然科学基金 (82174221); “十三五”国家科技重大专项 (2017ZX10205501)

✉ 通讯方式: liuying0516@163.com

宁、艾可清胶囊等。

2 中药复方在艾滋病治疗中的应用

1990 年在美国旧金山召开的第六届艾滋病国际会议上,对由当归、人参、女贞子提取液制成的一种免疫增强剂 Angilnyc 进行了介绍。此后,中医药学者开始不断探索中药在艾滋病治疗中的应用,大致可分为两个阶段。以 2003 年国家实行“四免一关怀”政策为时间节点,2003 年以前,处于初步探索尝试阶段,临床试验质量较差、证据级别不高,多属个案报道,或小样本研究,研究方法多为自身前后对照;2003 年以后,按照国家艾滋病防治工作部署,中药的临床研究逐渐规范,多采用随机对照试验方法设计,证据级别不断提高。临床报道的中药复方有近百个品种,按照处方特点、功能主治以及临床定位简述如下。

2.1 延缓发病

HIV 感染急性期过后,一般都会经历 8~10 年的无症状期,这个时期是中医药干预的黄金时期,主要目的是延缓疾病进展、推迟发病时间或进入艾滋病期的时间^[7]。随着“发现即治疗”策略的推行,中医药介入的空间越来越小,但也有少部分患者不愿意过早接受抗病毒治疗而寻求中医药的干预。主要药物有参灵扶正胶囊^[8],扶正排毒颗粒^[9],艾可清胶囊^[10],唐草片、艾宁颗粒、益艾康胶囊、艾奇康胶囊、金龙胶囊^[11],中研 4 号^[12]等,相关研究的干预手段均为单用中药,部分设有安慰剂对照,样本量 32~380 例,疗程 6~24 个月。

2.2 调节免疫功能

调节免疫功能是中医药的优势所在,促进免疫重建是中医药治疗艾滋病的主要途径^[13]。在“以平为期”思想指导下,发挥中医药双向调节的优势,通过促炎/抑炎等揭示促进免疫重建的作用机制,为“说明白、讲清楚”疗效提供依据。主要药物有唐草片^[14]、艾复康胶囊^[15]、复方三黄胶囊^[16]、康爱保生胶囊^[17]、复元解毒汤^[18]、免疫 1 号^[19]、平艾合剂 1 号方^[20]、扶正抗毒胶囊^[21]、三黄汤^[22]、艾宁颗粒^[23]、免疫 2 号^[24]等。相关研究中干预手段以中西药合用为主,样本量 21~228 例,2010 年之前以自身前后对照为主,2010 年以后多采用随机对照试验。

2.3 抗病毒

主要药物有复方三黄胶囊^[16]、艾乃吉 I 号^[25]、再生丹^[26]、中研 2 号(艾宁颗粒)^[27]、复方华蟾

素^[28]、爱可扶正片^[29]、复方 SH^[30]、安体维康胶囊^[31]、益艾康^[11]等。以 HIV 病毒载量下降 >0.5 copies/ml 为有效,有效率 13.33%~85.29%,样本量 5~106 例,疗程 2~6 个月。以上研究发现目前的中药复方可有一定的抗病毒作用,但是临床证据级别不高,所以抗病毒的作用尚不明确。

2.4 中西药协同增效

中药在一定程度上可提高 ART 的疗效,中西药合用没有新的毒副作用出现^[32]。有研究发现,抗病毒药与中药服用时间要间隔 1 小时以上,可避免影响西药的血药浓度,起到协同增效的作用^[33]。主要药物有扶正抗毒丸^[34]、益气健脾汤^[35]、艾可清胶囊^[36]、扶正抗艾胶囊^[37]、免疫 2 号^[24]等。相关研究多数采用随机对照试验,样本量 7~781 例,疗程 6~24 个月,结果显示这类药物能明显提高 CD4⁺细胞计数水平,改善症状体征。

2.5 针对艾滋病机会性感染和毒副作用

针对艾滋病机会性感染与相关药物毒副作用导致的常见症状,以临床需求为出发点进行相应治疗,可充分发挥中医药辨证论治的优势。健脾止泻方^[38]治疗腹泻,痰热清注射液^[39]治疗咳嗽,含漱液^[40]、消糜颗粒^[41]治疗口腔疾病,扶正抗毒丸^[42]、自制止痛饮^[43]治疗皮肤病损,水飞蓟宾胶囊^[44]治疗肝损害,精元康胶囊^[45]、益肾健脾生血汤^[46]治疗血液系统毒副作用,消脂颗粒^[47]、绞股蓝总苷片^[48]、艾脂 1 号^[49]治疗脂代谢异常。以上研究报道样本量 5~208 例,疗程多为 2 周,脂代谢异常疗程较长为 2~24 个月,均取得了较好的临床效果。

3 艾滋病中药新药需求分析

目前艾滋病治疗领域中,抗病毒药物疗效确切、毒副作用降低明显。治疗策略从“晚治”转变为“早治”,到目前的“发现即治疗”^[2],将来应重点考虑与抗病毒药物联合使用以解决现有药物尚未解决的临床治疗需求。免疫重建不良、耐药、脏器损害以及情志相关的合并症将成为艾滋病中药新药的重点涉及领域。

不同地区或国家的艾滋病患者中,联合抗逆转录病毒疗法(combination antiretroviral therapy, cART)治疗后不同时间节点,艾滋病免疫重建不良患病率差异性较大^[50-51]。免疫重建不良患者出现机会性感染、非艾滋病相关疾病(如慢性心血管疾病、肿瘤、神经系统疾病等)等风险显著高于艾滋病免疫重建良好者^[52-53]。在抗病毒治疗取得病毒学

抑制的患者中, 约 20%~30% 的患者存在免疫功能重建不良的问题^[52], 这是临床亟待解决的难题。

HIV 耐药形势也日趋严重, 全球耐药率约为 10%~20%^[54], 耐药变异成为抗病毒治疗失败的主要原因之一^[55]。我国总体原发耐药水平较低, 但也呈上升趋势, 部分地区发生率超过 10%^[56]。艾滋病患者常有多种合并症状, 如易疲劳、腹泻、食欲差、发热、多汗等, 极大地影响患者的生存质量, 西医尚无有效治疗措施。长期服用抗病毒药物的毒副反应例如血糖、血脂、骨代谢异常, 心、脑、肾等脏器的损害。针对这些问题, 可发挥中医药调节代谢性水平的优势, 探索脏器保护的方案。此外, 多数艾滋病患者面临身体和精神的双重压力, HIV 相关情志病如烦躁、焦虑、抑郁等发病率很高, 开发 HIV 相关情志病的中药新药具有较好的应用前景。

4 中药新药临床定位

中药新药的研发方向、临床定位与疗效评价应以患者为中心, 以未被满足的临床需求为目标, 以使中成药发挥更好的作用。现阶段, 中药新药研究应从单独治疗向中西医协同治疗方向转变, 从抗病毒向其他未被满足的临床需求方向转变。

4.1 促进免疫重建

目前针对免疫功能重建不良尚无药物批准上市, 但存在一定的临床需求。新药研发均处于探索性阶段, 研发和监管均缺乏经验。现阶段, 应将工作重点放在及时更新完善疾病的诊断、疗程的确定、疗效指标的选择、评价标准、质量控制等关键的要点设计, 跟进国内外的研发现状及行业内专家共识, 提高临床研究方案的科学性和可行性。

4.2 改善症状

改善症状是中医药的优势, 应密切关注与艾滋病相关的核心症状、并发症及其他有临床价值的治疗需求, 如发热、乏力、腹泻、带状疱疹、口疮等。症状评价体系建议采用公认的标准化量表。在辨证论治指导下, 根据中药多组分、多靶点、多层次、整体调节的作用特点, 探索中医证候疗效。

4.3 干预合并的代谢性疾病

长期 HAART 导致的各种不良反应如脂肪营养不良、骨质疏松、高血压、胰岛素抵抗等会导致非艾滋病相关死亡率增加^[57], HIV 感染者可能在无肥胖且年龄较轻的情况下发生代谢综合征 (MS)^[58]。随着抗病毒治疗的全面覆盖, 监测数据表明代谢性疾病将严重影响艾滋病人群寿命。中医药干预艾滋

病合并代谢性疾病将是未来发展的重要领域。可考虑在现有治疗代谢性疾病的品种上进行加载试验, 探索现有品种扩大适应症。

5 中药新药开发存在的难点

5.1 技术层面

前期开展的临床试验存在以下共性问题: 1) 试验设计方面: 以单药治疗为主, 均采用安慰剂对照, 未考虑抗病毒药物的联合使用, 没有对药物之间的相互作用给予重视。2) 基础支撑方面: 多数临床试验研究表明, 试验药物抗 HIV 病毒作用不明显, 可以显著缓解临床症状, 提示对免疫功能改善具有一定的作用, 缺乏作用机制的探讨, 需要加强基础实验方面支持力度, 需要深入挖掘中医药的疗效所在。3) 质量控制方面: 临床试验的质量控制存在较多问题, 如违背方案使用抗病毒药物, 血样检测的留存、检测方法的一致性问题。4) 疗效评价方面: 临床评价只停留在临床症状的层面, 没有重视证型的演变, 难以体现中医的优势和特色^[7]。有研究表明 CD4⁺T 淋巴细胞计数对艾滋病中医证候的判别有一定参考意义^[59], 探索中医证型与生物学指标的相关性, 对证的疗效评价具有重要意义。在当前的诊疗原则下, 除特殊的定位考虑, 一般情况下均需采用与抗病毒药物联合使用的临床设计; 同时还应关注药物相互作用, 尤其关注试验药物对抗病毒药物的影响。

5.2 政策层面

美国食品药品监督管理局 (FDA)、欧洲药品管理局 (EMA) 分别于 2013 和 2016 年发布了抗病毒药物研发技术指导原则, 我国目前尚无相关药物研发的临床研究技术指导原则。针对艾滋病中药新药, 2002 年国家药品监督管理局药品审评中心组织业界中西医专家召开了“治疗艾滋病中药新药评价问题专题咨询会”^[6]。在当时的科学认知下形成的会议纪要首次提出了中药新药用于 HIV/AIDS 治疗研发的相关建议, 在一定时期内为中药新药研发提供了重要的指导作用, 此后一直未有更新。随着学科进展、诊疗环境和治疗策略的改变, 2002 年专题咨询会会议纪要已无法继续指导新药研发作用, 也不再适应当前艾滋病中药新药的研发需求。

对于已有治疗艾滋病患者经验的中药复方, 在其处方固定、质量工艺基本成型的基础上, 可尝试将随机临床试验与真实世界研究相结合, 探索临床研发的新路径, 如医疗机构制剂、古代经典名方、名老中医经验方等。

6 结语

中医药参与艾滋病的治疗已有 30 多年, 取得了很多研究成果。未来期待进一步加大中药新药研发力度, 研制出质优、价廉、高效、低毒的中药制剂, 以满足临床治疗需求, 加大中西医协同协作治疗模式的探索, 为我国的艾滋病防治贡献中医力量。2020 年 3 月, 《药品注册管理办法》重新修订发布; 同年 9 月, 《中药注册分类及申报资料要求》正式发布。新注册分类尊重中医药发展规律, 符合中药研发工作实际。中药是我国具有原创性优势的科技领域^[60], 希望在新的中药注册政策的支持下, 艾滋病中药新药获得更大发展。

参考文献

- [1] RB-SILVA R, GOIOS A, KELLY C, et al. Definition of immunological nonresponse to antiretroviral therapy: a systematic review [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2019, 82(5):452-461.
- [2] 刘颖, 邹雯, 王健. 中医药治疗艾滋病 30 年回顾与展望 [J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(8):771-772, 782.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2021 年版) [J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(11):1182-1201.
- [4] 郭会军. 中医药治疗艾滋病的现状与展望 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(11):1294-1296.
- [5] 何纳. 中国艾滋病流行病学研究新进展 [J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(12):1365-1368, 1480.
- [6] 王健, 刘颖. 艾滋病中医药防治的研究概况 [C]//中国中医科学院. 中医药发展与人类健康: 庆祝中国中医研究院成立 50 周年论文集 (下册). 北京: 中医古籍出版社, 2005:550-553.
- [7] 刘颖, 王健. 中医药治疗艾滋病切入点及疗效评价策略探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8):1159-1161.
- [8] 刘振威, 庞军, 邓鑫, 等. 参灵扶正胶囊治疗 HIV 感染者的临床研究 [J]. 微创医学, 2013, 8(3):253-255, 266.
- [9] 姜枫, 顾侦芳, 李政伟, 等. 扶正排毒颗粒对人类免疫缺陷病毒感染者 CD3⁺CD4⁺CD127⁺水平的影响 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2):302-303.
- [10] 董永新, 符林春, 陈谐捷, 等. 艾可清胶囊对 HIV 感染者 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 世界中医药, 2011, 6(1):18-21.
- [11] 张艳燕, 李星锐, 杨小平, 等. 284 例无症状 HIV 感染者的中医药干预研究 [J]. 中医研究, 2011, 24(11):30-32.
- [12] WANG J, YANG FZ, ZHAO M, et al. Randomized double-blinded and controlled clinical trial on treatment of HIV/AIDS by Zhongyan-4. [J]. Chin J Integr Med, 2006, 12(1):6-11.
- [13] 咸庆飞, 蓝怡, 邹雯, 等. 从促进免疫重建探讨中医药治疗艾滋病 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4):1882-1884.
- [14] 陈梅. 分析西药抗病毒治疗配合唐草片应用于艾滋病治疗中的临床疗效 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(91):17967-17969.
- [15] 吴昊, 赵敏, 李兴旺, 等. 艾复康胶囊治疗艾滋病的有效性和安全性临床观察 [J]. 中国艾滋病性病, 2012, 18(7):434-437.
- [16] 赵鹏, 张昕, 赵华, 等. 中药复方三黄胶囊治疗 HIV/AIDS 患者的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(33):4193-4194, 4197.
- [17] 方路, 段呈玉, 王莉, 等. HAART 治疗中免疫功能恢复不完全者的中医药干预 [J]. 中国艾滋病性病, 2010, 16(3):229-230, 242.
- [18] 洪仲思, 夏瑾瑜, 周耀勇, 等. 复元解毒汤对艾滋病患者 T 细胞功能的影响 [J]. 四川中医, 2011, 29(1):73-75.
- [19] 吴欣芳, 王阶, 李勇. 免疫 1 号方联合 HAART 对 HIV/AIDS 患者免疫功能重建的干预研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(15):2453-2457.
- [20] 李静茹, 马建萍, 马秀兰, 等. 平艾合剂 I 号方治疗 HIV/AIDS 患者 107 例临床研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(5):877-880.
- [21] 马克坚, 李艳萍, 叶芳, 等. 扶正抗毒胶囊治疗美沙酮维持 HIV 感染者的临床研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(10):4-5, 10, 96.
- [22] 洪仲思, 陈奕伸, 杨璋斌, 等. “三黄汤”对艾滋病患者 CD45RA 阳性淋巴细胞及 CD95 阳性淋巴细胞的影响 [J]. 中药材, 2013, 36(6):1031-1034.
- [23] 白文山, 李博, 那奥咪, 等. 艾宁颗粒治疗坦桑尼亚 HIV/AIDS 临床研究 [J]. 中医学报, 2012, 27(2):131-133.
- [24] 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.
- [25] 王小平, 刘颖, 张永祥, 等. 艾乃吉 I 号抗艾滋病的实验研究 [J]. 山东中医杂志, 2006, 25(7):474-476.
- [26] 郑文友, 皮国华, 徐克沂, 等. 中草药“再生丹”对 HIV 感染者的疗效观察 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1999, 13(3):291-294.
- [27] 关崇芬, 王健, 徐淑玲, 等. 中研 2 号治疗 HIV/AIDS 的临床和实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7):494-497.
- [28] 徐向田, 王卫平. 复方华蟾素胶囊治疗艾滋病的实验与临床研究 [J]. 中医学报, 2015, 30(4):475-476.
- [29] 田圣志, 张怀亮, 施钧瀚, 等. 爱可扶正片治疗 HIV/AIDS 112 例 3 年临床疗效总结 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(1):23-25.
- [30] KUSUM M, KLINBUAYAEM V, BUNJOB M, et al. Preliminary efficacy and safety of oral suspension SH, combi-

- nation of five Chinese medicinal herbs, in people living with HIV/AIDS; the phase I/II study [J]. J Med Assoc Thai, 2004, 87(9): 1065-1070.
- [31]徐向田, 马建民, 李玉兰, 等. 安体维康抗艾滋病病毒实验研究和临床初步观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(11): 15-16.
- [32]赵明亮, 田仁荣, 郑永唐. 中药在艾滋病治疗中的应用研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(10): 74-79.
- [33]邵宝平, 杨莉娅, 李倩, 等. 艾滋病辅助治疗药: 唐草片上市 10 年运用回顾[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(10): 978-979.
- [34]杨玉琪, 瞿广城, 蔡怡, 等. 中西医结合治疗对艾滋病免疫重建不全者 CD4⁺T 淋巴细胞影响[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(7): 680-682, 712.
- [35]刘翠娥, 李秀惠, 吴昊, 等. 益气健脾汤联合高效抗逆转录病毒疗法治疗艾滋病病毒感染者或艾滋病患者 43 例临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(19): 1657-1659.
- [36]马伯艳, 符林春, 蔡卫平, 等. 艾可清胶囊对高效抗病毒逆转录疗法的增效减毒作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(8): 60-63.
- [37]马秀珍. 中药扶正抗艾胶囊联合西药治疗中老年艾滋病的有效性及其安全性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 783-784.
- [38]田明, 张伟, 倪量, 等. 中医药治疗艾滋病相关性慢性腹泻患者 311 例临床研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(12): 1016-1019.
- [39]徐立然, 程广书, 于化贵. 痰热清注射液治疗艾滋病肺部感染 32 例[J]. 中医研究, 2005, 18(11): 35-37.
- [40]陈振念, 何艳英, 卫奕荣. 中药含漱液防治艾滋病口腔病损 102 例疗效观察[J]. 四川中医, 2010, 28(10): 114-115.
- [41]姜枫, 卫淑华, 彭勃, 等. 消糜颗粒治疗 HIV/AIDS 患者口腔念珠菌病 40 例疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(12): 1117-1119.
- [42]施晓玲, 倪晋宝. 中医药治疗艾滋病皮肤黏膜病变 34 例[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(10): 49.
- [43]邱廷山, 柳凯. 中西医结合治疗 AIDS 并发带状疱疹后神经痛 60 例临床观察[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(18): 16.
- [44]甄月映. 水飞蓟宾胶囊治疗抗艾滋病毒药物致肝损害的效果观察[J]. 中国当代医药, 2013, 20(15): 63-64, 66.
- [45]刘鸿雁, 蒋士卿, 裴俊文. 精元康胶囊对艾滋病 HAART 疗法致骨髓抑制 35 例的临床观察[J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(4): 4-5.
- [46]李东芳, 范建军, 马丽琴. 益肾健脾生血汤治疗艾滋病合并贫血 35 例疗效观察[J]. 山西中医, 2011, 27(2): 14-15.
- [47]倪量, 王融冰, 万钢, 等. 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[J]. 中医杂志, 2012, 53(15): 1294-1297.
- [48]苏齐鉴, 梁飞立, 李益忠, 等. 2 种给药方案对高效抗逆转录病毒治疗后血脂异常患者的疗效比较[J]. 中国药房, 2013, 24(4): 332-334.
- [49]李秀惠, 王芳梅, 高艳清, 等. 艾脂 1 号治疗艾滋病 HAART 后脂肪异常分布临床观察[J]. 中国艾滋病性病, 2010, 16(3): 226-228.
- [50]DARRAJ M, LASHAFER, CHAN S, et al. Rapid CD4 decline prior to antiretroviral therapy predicts subsequent failure to reconstitute despite HIV viral suppression [J]. J Infect Public Health, 2018, 11(2): 265-269.
- [51]WU ZH, YANG CL, MA YQ, et al. The prevalence of HIV-infected patients with virological suppression but a CD4⁺T-cell count of ≤ 200 cells/mm³ after highly active antiretroviral therapy initiation: a meta-analysis [J]. AIDS Rev, 2022, 24(1): 16-23.
- [52]YANG XD, SU B, ZHANG X, et al. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: challenges of immunological non-responders [J]. J Leukoc Biol, 2020, 107(4): 597-612.
- [53]CHOI H, DEY AK, SHARMA G, et al. Etiology and pathophysiology of heart failure in people with HIV [J]. Heart Fail Rev, 2021, 26(3): 497-505.
- [54]BEYRER C, POZNIAK A. HIV drug resistance: an emerging threat to epidemic control [J]. N Engl J Med, 2017, 377(17): 1605-1607.
- [55]NKA AD, TETO G, SANTORO MM, et al. HIV-1 Gan gene mutations, treatment response and drug resistance to protease inhibitors: a systematic review and meta-analysis protocol [J]. PLoS One, 2021, 16(7): e0253587.
- [56]WANG ZY, ZHANG M, ZHANG RF, et al. Diversity of HIV-1 genotypes and high prevalence of pretreatment drug resistance in newly diagnosed HIV-infected patients in Shanghai, China [J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 313.
- [57]吴雪韵, 沈银忠. 艾滋病抗病毒治疗新进展[J]. 传染病信息, 2019, 32(1): 81-87.
- [58]KOLGIRI V, NAGAR V, PATIL V. Association of metabolic syndrome and oxidative DNA damage in HIV/AIDS patients [J]. Indian J Clin Biochem, 2018, 33(3): 273-281.
- [59]刘颖, 李霞, 邹雯, 等. 艾滋病证型演变规律与 CD4⁺T 淋巴细胞计数的相关性[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1): 105-107.
- [60]国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-01-07) [2022-03-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypg-gtg/ypqtgg/20200107151901190.html>. (收稿日期: 2022-03-17; 修回日期: 2022-08-28)

[编辑: 果 彤, 王利芬]