

中西医治疗艾滋病免疫重建不良临床研究进展

党小琪¹, 钟 森²

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院感染科, 四川 成都

收稿日期: 2024年10月3日; 录用日期: 2024年11月4日; 发布日期: 2024年11月18日

摘 要

2022年全球有3900万艾滋病感染者, 2980万人正接受抗逆转录病毒治疗。全国报告现存活HIV/AIDS 122.3万例, 其中HIV感染者68.9万例, AIDS患者53.4万例, 性传播占97.6%, 总体呈持续增加态势。随着联合国艾滋病规划署提出了“2030年终结艾滋病流行”的愿景, 并提出实现三个“90%”的策略, 艾滋病病死率由39/100人年下降到3.7/100人年。“发现即治疗”“治疗即预防”始终贯穿在整个艾滋病防治工作过程中, 在艾滋病疫情控制中发挥重要的作用。近年来中西医共同治疗AIDS也成为新趋势。本文主要总结归纳近年相关文献, 对艾滋病免疫重建不良的相关治疗进行概述, 为今后艾滋病防治工作提供参考。

关键词

艾滋病, 免疫重建不良, 中西医疗法

Clinical Research Progress of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine in the Treatment of AIDS with Poor Immune Reconstitution

Xiaoqi Dang¹, Sen Zhong²

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Infectious Diseases, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Oct. 3rd, 2024; accepted: Nov. 4th, 2024; published: Nov. 18th, 2024

文章引用: 党小琪, 钟森. 中西医治疗艾滋病免疫重建不良临床研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(11): 2991-2995.
DOI: 10.12677/tcm.2024.1311441

Abstract

In 2022, there will be 39 million people infected with AIDS worldwide, and 29.8 million people are receiving antiretroviral treatment. There are currently 1.223 million live HIV/AIDS cases reported nationwide, including 689,000 HIV infected individuals and 534,000 AIDS patients, with sexual transmission accounting for 97.6%, showing a continuous increase overall. With the UN AIDS Programme putting forward the vision of “ending the AIDS epidemic by 2030” and the strategy of realizing three “90%”, the AIDS fatality rate has dropped from 39/100 person years to 3.7/100 person years. “Discovery is treatment” and “treatment is prevention” have always run through the whole process of AIDS prevention and control, and play an important role in AIDS epidemic control. In recent years, the joint treatment of AIDS with traditional Chinese and Western medicine has become a new trend. This article mainly summarizes the relevant literature in recent years, summarizes the relevant treatment of poor immune reconstitution of AIDS, and provides reference for the future prevention and treatment of AIDS.

Keywords

AIDS, Poor Immune Reconstitution, Chinese and Western Medical Methods

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

艾滋病(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)其是以人类免疫缺陷病毒(HIV)侵犯人体所得, 据联合国艾滋病规划署(UNAIDS)估计, 截至 2020 年底, 全球现存活 HIV/AIDS 患者 3770 万, 其中有 2750 万人正在接受抗病毒治疗。截至 2020 年底, 中国现有 HIV 感染者 105.3 万人, 累计报告死亡 35.1 万人[1][2]。而目前关于艾滋病免疫应答不佳的报道日益增加, 在现代医学存在耐药性、依赖性的情况下, 中医药也在逐步加入艾滋病的治疗序列之中, 唐草片是目前唯一获批用于改善 AIDS 的中成药物, 对于艾滋病病毒感染者以及艾滋病患者, 具有提高 CD4⁺淋巴细胞计数的作用。

2. 艾滋病相关症状群

艾滋病是影响公众健康的重要公共卫生问题之一。随着对获得性免疫缺陷综合征(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS)的深入研究, 越来越多的证据表明, AIDS 除了出现发热这一常见症状, 它还有全身性影响, 与呼吸系统、神经系统、消化系统、皮肤黏膜损害和某些肿瘤相关, 表现为恶心呕吐、胸闷胸痛、头晕、关节疼痛、淋巴结肿大等[3], 而这些症状在疾病初期尤其容易为患者所忽视, 从而加大了早期治疗的难度。现代医学对于 AIDS 的治疗主要以降低病毒载量为主, 而随着高效抗逆转录病毒治疗(Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART)的普及, HIV 逐渐变为一种慢性疾病, 在应用抗病毒治疗之后, 仍有部分患者仍无法恢复免疫功能[4][5]。此外, 现代医学药物副作用大, 疗效不确切且部分药物价格相对较高, 如 NRTIs 中的齐多夫定, 在阻断细胞病变效应和抑制病毒逆转录酶活性方面具有较好的效果, 但该药物也存在相应的副作用, 常见有中性粒细胞减少、贫血、恶心、呕吐、头痛、肌肉痛和失眠[6]; 此外有研究表明临床使用剂量的依非韦伦通过独立于线粒体 DNA 复制的机制在人肝细胞中诱导

快速细胞毒性效应[7] [8], 导致患者可能出现眩晕及梦魇等症状。因此, 探寻新的治疗方案势在必行。

3. 艾滋病目前发展趋势

3.1. AIDS 严重危害人类健康

2021 年《中国艾滋病诊疗指南》提出, HIV 主要侵犯人体的免疫系统, 包括 CD4⁺T 淋巴细胞、单核巨噬细胞和 DC 等, 主要表现为 CD4⁺T 淋巴细胞数量不断减少, 最终导致人体细胞免疫功能缺陷, 引起各种机会性感染和肿瘤的发生。此外, HIV 感染也会导致心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)、骨病、肾病和肝功能不全等疾病的发病风险增加。

近年来 AIDS 的发病率也逐步上升, 其传播方式也发生了一定的转变, 异性性传播和同性性传播比例分别从 2009 年的 48.3%和 9.1%上升至 2020 年的 74.2%和 23.3%, 而静脉吸毒传播比例从 2009 年的 25.2%大幅下降至 2020 年的<2.5% [1]。

HIV 病毒能通过多种机制以降低细胞表面 MHC-I 分子的表达或突变 CD8⁺T 细胞识别的病毒靶蛋白等逃脱免疫监视。胃肠道系统的渗透性、持续的免疫激活反应都可以诱导 AIDS 的发生与发展[9]。随着 HIV-1 亚型之间的基因重组导致病毒不断进化, 通过重组则可以快速移除那些影响病毒复制的突变, 从而使病毒种群向最适应环境的形式发展。目前公认的最为常见的基因重组机制主要是“模版选择假说”, 此外, HIV-1 的基因重组能显著影响病毒与宿主之间的相互作用, 对于其逃避宿主的免疫反应有重要作用。HIV-1 能将已经存在的耐药突变联合, 快速产生新的重组耐药毒株, 从而进一步增强病毒的耐药性[10]。

AIDS 不断变化的流行病学概况和不断增加的发病率和死亡率负担, 以及新的 HIV 亚型和/或循环重组形式(CRFs)和药物突变的出现, 不断变化的传播网络, 以及在 HIV 确诊后立即进行抗逆转录病毒治疗(ART)的紧迫性都是治疗的难点。

3.2. AIDS 新型基因型 AIDS 人群的特点

据 2015 年第 4 次全国 HIV 分子流行病学调查显示, 我国 HIV-1 主要流行的亚型为 CRF07_BC (41.3%)、CRF01_AE (32.7%)、CRF08_BC (11.3%)和 B 亚型(4.0%), 占 HIV-1 感染者总数的 89.3% [11]。随着 HIV-1 亚型之间的基因重组导致病毒不断进化, 诸多新型基因型涌现, 如 2016-2019 年四川地区病毒学失败的艾滋病感染者中发生耐药的情况来看, 主要亚型有 CRF01_AE、CRF07_BC、CRF08_BC 和 CRF85_BC 亚型, 其中 CRF85_BC 亚型在耐药中的占比虽然较低, 但连续 4 年呈上升趋势。

4. AIDS 现代医学相关治疗

现代医学对于 AIDS 的治疗主要以降低病毒载量为主, HAART 基于一个直接的原则, 即靶向和抑制病毒复制周期的不同阶段, 以防止病毒逃逸。尽管如此, HAART 仍存在诸多缺陷, HAART 的终生使用也会产生全身性的影响, 包括但不限于脂质和糖代谢的改变、肝和肾功能的改变、骨和矿物质稳态的改变以及神经精神方面的改变[12]。

而随着高效抗逆转录病毒治疗(Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART)的普及, HIV 逐渐变为一种慢性疾病, 在应用抗病毒治疗之后, 仍有部分患者仍无法恢复免疫功能[13]。因此, 在进行抗病毒治疗之中应进行病毒学指标、免疫学指标和临床症状三方面的监测。

最新研究表明, AIDS 免疫重建不良与肠道菌群具有一定关系, 严重的免疫缺陷可能是导致粪便微生物组织(包括细菌和病毒)发生变化的机制, 因为 AIDS 免疫重建不良往往可能导致肠道受损[14], 如张月宁等[15]进行 HIV 感染者结肠镜检查发现其中腹泻最常见(51.6%), 而这一症状既可由肠道本身病变引起,

也可能是由 AIDS 疾病本身、甚至与治疗相关(如 HAART 药物不良反应);然而,这些研究不外乎为 AIDS 免疫重建不良的现代医学治疗提供新的思路,从调节肠道菌群入手是否可以改善 AIDS 免疫功能仍需要进一步深入研究。

5. AIDS 中医药相关治疗

从中医角度分析艾滋病这一病证范畴,根据其强传染性和流行性特点,以及发病和临床表现的相似性,多数学者认为属于疫病范围。国医大师张震在对艾滋病中医药研究中提出了,纵观艾滋病机之发展演变进程,初期邪毒人体肆虐,人体气阴两虚,但正气尚能与毒邪抗衡。正邪双方暂时保持着相对的力量平衡,因此患者亦可状似常人生存较长时日。进入第 2 期,邪毒炽盛,人体气阴两伤,正气衰颓抗邪无力,诸症丛生,病情恶化、病机加杂。至第 3 期已属十足成熟之艾滋病,此时毒邪弥漫,或有肿瘤形成或其它感染乘机来袭,患者气阴衰竭,体内正气崩溃,生机告终。此即艾滋病机发展变化的共性规律[16]。

中医药治疗艾滋病机制主要集中在 HIV 抑制及对患者免疫功能的调节两方面。研究者通过筛选找出具有抗 HIV 活性草药提取物及新化合物,而其主要作用的机制包括抑制逆转录酶、蛋白酶和整合酶活性[17]-[19],从而阻止 HIV 进入 CD4⁺T 细胞,下调相关基因表达等方面[20],HIV 侵入人体后,诱发 CD4⁺细胞凋亡或焦亡,造成肠道黏膜免疫及微生态破坏,引起机体慢性免疫异活化或免疫缺陷,抑制 CD4⁺T 细胞凋亡及改善肠黏膜免疫功能可能是中医药治疗艾滋病的主要作用机制,这为研发抗 HIV 新药物提供了线索。

此外,目前研究表明,雷公藤能够抑制 HIV 引起的免疫激活,使患者 CD4⁺T 细胞明显增加[21]。益艾康能改善 HIV 感染者辅助受体表达及细胞活化水平,改善免疫损伤[22],除外中药介入治疗,针灸、艾灸等相关中医治疗也逐渐应用到艾滋病相关治疗中并取得一定疗效。蓝怡[23]通过观察 69 例艾灸对艾滋病患者 ART 后免疫重建功能临床疗效的影响,经过 12 周治疗后,结果显示艾灸组患者临床症状得分显著降低($P < 0.05$),以畏寒肢冷、纳差、五更泄泻等症状评分下降明显,具有较好的临床疗效。

此外,由国家批准上市的纯中药制剂唐草片也逐渐应用于临床呢,不仅可用于艾滋病无症状期,还可以联合抗病毒药物治疗艾滋病且已获得良好的临床疗效,用于改善 AIDS,对于艾滋病病毒感染者以及艾滋病患者,具有提高 CD4⁺淋巴细胞计数的作用,可以改善乏力、脱发、食欲减退和腹泻等症状,并改善活动功能状况[24]-[27]。2016 年,中华中医药学会防治艾滋病分会报告了唐草片和 HAART 的联合用药,这种治疗策略下 HIV/AIDS 患者临床症状能明显改善。

然而,目前中医药的治疗尚有局限性,AIDS 中医辨证分型复杂繁多,且常常遇到难以辨证的困境,国家中医药管理局于 2016 年发布了《艾滋病(成人)中医诊疗方案》,将 AIDS 分为肝郁气滞、阴虚内热、热毒内蕴、气虚血瘀、气阴两虚、肺脾两虚、脾肾阳虚 7 个证型。但该标准主要集中在患者症状和体征方面,没有理化指标,在临床中依然存在无证可辨的情况。

6. 结语

综上所述,目前关于艾滋病的相关治疗存在一定的局限性,在抗病毒治疗过程中要注重定期进行临床症状评估、病毒学、免疫学指标检测,同时应定期、及时开展治疗效果评价,及时发现抗病毒药物的不良反应、关注患者是否产生病毒耐药等情况,而中医药具有增效减毒之功,采用中西医结合治疗的方法,或许可以起到事半功倍的效果。

参考文献

- [1] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (2019) UNAIDS Data 2019. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>
- [2] He, N. (2021) Research Progress in the Epidemiology of HIV/AIDS in China. *China CDC Weekly*, 3, 1022-1030.

- <https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.249>
- [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]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 203-226.
 - [4] 李国贤, 韦慧芬, 蒋忠胜. 艾滋病抗病毒治疗后免疫功能重建不良的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2023, 33(2): 180-184.
 - [5] 张燕, 李一平, 周场, 等. 2016-2019 年四川地区 HIV-1 抗病毒治疗患者治疗效果及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(8): 973-978.
 - [6] 贾小芳, 谭智汭, 张丽军. 鸡尾酒疗法治疗艾滋病药物副作用的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2019, 32(8): 929-933.
 - [7] Patil, R., Ona, M.A., Papafragkakis, H., Carey, J., Moshenyat, Y., Alhaddad, A., *et al.* (2015) Acute Liver Toxicity Due to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir. *Case Reports in Hepatology*, 2015, Article 280353. <https://doi.org/10.1155/2015/280353>
 - [8] Tan, Z., Jia, X., Ma, F., Feng, Y., Lu, H., Jin, J., *et al.* (2017) Increased MMAB Level in Mitochondria as a Novel Biomarker of Hepatotoxicity Induced by Efavirenz. *PLOS ONE*, 12, e0188366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188366>
 - [9] 席兴宇, 孙寅玮. 细胞自噬在 HIV 病毒发病机理中的作用[J]. 生物学通报, 2013, 48(11): 4-7.
 - [10] 陈立力, 李敬云. HIV-1 的基因重组: 分子机制及生物学特征[J]. 传染病信息, 2009, 22(6): 334-337, 363.
 - [11] 钟平. HIV 分子流行病学研究和实践进展[J]. 新发传染病电子杂志, 2019, 4(3): 137-144.
 - [12] Cao, W., Hsieh, E. and Li, T. (2020) Optimizing Treatment for Adults with HIV/AIDS in China: Successes over Two Decades and Remaining Challenges. *Current HIV/AIDS Reports*, 17, 26-34. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00478-x>
 - [13] 李国贤, 韦慧芬, 蒋忠胜. 艾滋病抗病毒治疗后免疫功能重建不良的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2023, 33(2): 180-184.
 - [14] 姜达琳, 刘国旺. 艾滋病与肠道菌群的研究进展[J]. 继续医学教育, 2020, 34(5): 129-131.
 - [15] 张月宁, 赵媛, 李鹏, 等. HIV 感染者结肠镜特点分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(1): 62-65.
 - [16] 田原, 王莉, 田春洪. 国医大师张震论艾滋病的中医病机与治疗[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(1): 2-5.
 - [17] Li, J., Dou, L., Chen, S., Zhou, H. and Mou, F. (2021) Neochlorogenic Acid: An Anti-HIV Active Compound Identified by Screening of Cortex Mori [*Morus Alba* L. (Moraceae)]. *Pharmaceutical Biology*, 59, 1515-1525. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1995005>
 - [18] Deng, X., Zhang, Y., Jiang, F., Chen, R., Peng, P., Wen, B., *et al.* (2015) The Chinese Herb-Derived Sparstolonin B Suppresses HIV-1 Transcription. *Virology Journal*, 12, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0339-8>
 - [19] Liu, X., Han, Y., Peng, K., Liu, Y., Li, J. and Liu, H. (2011) Effect of Traditional Chinese Medicinal Herbs on *Candida* spp. from Patients with HIV/Aids. *Advances in Dental Research*, 23, 56-60. <https://doi.org/10.1177/0022034511399286>
 - [20] Li, T., Xie, J., Li, Y., Routy, J., Li, Y., Han, Y., *et al.* (2015) *Tripterygium Wilfordii* Hook F Extract in Cart-Treated HIV Patients with Poor Immune Response: A Pilot Study to Assess Its Immunomodulatory Effects and Safety. *HIV Clinical Trials*, 16, 49-56. <https://doi.org/10.1179/1528433614z.0000000005>
 - [21] 林铃. cART 联合雷公藤治疗对 HIV 急性期感染者病毒储存库、慢性期感染者免疫重建的影响[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
 - [22] 刘真, 李强, 邓博文, 等. 益艾康治疗对 HIV-1 感染者 CCR5、CXCR4 表达及 T 细胞活化水平的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(10): 1424-1427.
 - [23] 蓝怡. 艾灸对 69 例艾滋病患者 HAART 后免疫重建功能影响的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
 - [24] 中成药“唐草片”获得批准用于改善艾滋病症状[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(5): 466.
 - [25] 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.
 - [26] 陈勇毅, 阮运河, 戴芬. 高效抗反转录病毒联合中成药唐草片治疗 HIV 感染的有效性分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(8): 24-25.
 - [27] 何清辉, 黄惠玲, 罗美菊. 唐草片联合胸腺肽肠溶片对艾滋病高效抗反转录病毒治疗中免疫重建不良的应用效果[J]. 中外医学研究, 2023, 21(22): 41-44.