

苦参素联合 HARRT 治疗 HIV/AIDS 36 例疗效观察

曹辉^a, 王清波^{b*}, 赵伟^b (东南大学医学院附属南京第二医院, a.药剂科, b.感染病科, 南京 210003)

摘要: 目的 评价苦参素联合高效抗逆转录病毒疗法(highly active antiretroviral therapy, HARRT)治疗人免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)患者的有效性。方法 将 57 例患者随机分为两组, 治疗组为 36 例, 接受苦参素联合 HARRT 治疗, 对照组为 21 例, 仅接受 HARRT 治疗。两组分别在治疗前及治疗 2 个月, 6 个月时检测病毒载量, 在治疗前及治疗 2、4、6 个月时检测 CD4⁺T 细胞数和血清白介素(IL)-18 浓度, 组间比较以评价苦参素对 HIV/AIDS 患者的疗效。结果 两组经治疗后均抑制了 HIV 病毒的复制, 在治疗 6 个月时治疗组抑制效果优于对照组($P<0.05$), 且 CD4⁺T 细胞数均有所上升, 在治疗 2、4、6 个月时治疗组更为明显($P<0.05$), 两组治疗后血清 IL-18 浓度均降低, 在治疗 6 个月时组间比较有统计学意义($P<0.05$)。结论 较单纯 HARRT 治疗而言, 苦参素联合 HARRT 治疗能更有效的抑制病毒复制, 改善体内失衡的细胞因子状态, 提高机体的免疫力。

关键词: 苦参素; 高效抗逆转录病毒疗法; 艾滋病病毒/艾滋病

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2009)08-0683-04

Clinical Study of the Effect of Oxymatrine Combined with Highly Active Antiretroviral Therapy on the Treatment of 36 HIV/AIDS Patients

CAO Hui^a, WANG Qingbo^{b*}, ZHAO Wei^b (*The Second Hospital of Nanjing Affiliated to Southeast University Medical College, a. Pharmacy, b. Infectious Disease, Nanjing 210003, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the therapeutic effect of oxymatrine combined with highly active antiretroviral therapy (HAART) on the treatment of HIV/AIDS patients. **METHODS** 57 HIV/AIDS patients were randomized into two groups, control group ($n=21$) and treatment group ($n=36$). The control group was treated with HAART, and treatment group was treated with oxymatrine in addition to HAART. The viral loads were determined before treatment and after treatment for 2 months and 6 months. CD4⁺T lymphocytes and serum IL-18 levels were detected before treatment and after treatment for 2 months, 4 months and 6 months. **RESULTS** The viral loads were all decreased in two groups after treatment. There was no statistically significant difference between the two groups in 2 months after the treatment, but the significant differences were found 6 months after the treatment($P<0.05$). CD4⁺T cell counts increased in both groups after the treatment, while in treatment groups CD4⁺T cell counts were higher than those in control groups in 2, 4 and 6 months after the treatment ($P<0.05$). Serum IL-18 levels were decreased after the treatment in two groups, especially after treatment for 6 months, the significant difference being observed between two groups ($P<0.05$). **CONCLUSION** Oxymatrine combined with HARRT could more effectively inhibit HIV reproductions, improve body's immune function and abnormal cytokines levels than the single use of HARRT. **KEY WORDS:** oxymatrine; highly active antiretroviral therapy; human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome

艾滋病是获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)的简称, 由人类

免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染所致, 死亡率高, 预后差。近年来, 高效抗逆

作者简介: 曹辉, 男, 主管药师

*通讯作者: 王清波, 男, 硕士

Tel: (025)83626159

E-mail: zpknj@163.com

转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)能有效抑制 HIV 复制,重建患者免疫系统,降低艾滋病的发病率和死亡率^[1]。苦参素主要成分是氧化苦参碱,临床实践中发现其在抗病毒,调节机体免疫,抗肿瘤等方面有着重要作用^[2]。有人利用苦参素为主药外用,在治疗艾滋病合并周围神经病变中取得了较好疗效^[3],也有研究证实苦参素可以增强卡氏肺孢子虫肺炎大鼠的免疫功能^[4]。本研究初步评价苦参素联合 HARRT 治疗艾滋病的疗效,以探讨中西医结合在治疗艾滋病方面的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有病例均来自南京第二医院感染病科 2004 年 5 月—2007 年 10 月间住院及门诊接受 HAART 治疗的患者。研究共纳入 HIV/AIDS 患者 57 例,年龄为 19~54 岁,平均 35.6 岁,其中男 40 例,女 17 例,均经酶联免疫吸附法(ELISA)和蛋白印迹法(WB 法)确认 HIV-1 阳性。 $CD4^+T$ 淋巴细胞 $<350\cdot mm^{-3}$,无急性活动的严重的机会性感染和恶性肿瘤,既往没有接受过抗逆转录病毒治疗,所有 AIDS 病例符合 1993 年美国疾病控制中心发布的 AIDS 诊断标准^[5]。研究前签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者按随机数字表法分为两组,治疗组为苦参素联合 HARRT,共 36 例,对照组为单纯 HARRT 治疗组,共 21 例。所有患者的 HAART 药物均为国家免费治疗药物,治疗方案为拉米夫定+司他夫定+奈韦拉平/依非韦仑,由江苏省疾病预防控制中心提供,苦参素注射液(批号:0406091、0510131、0605301)及胶囊(批号:040505、060804、050902)由江苏正大天晴药业股份有限公司提供,剂量为 0.6 g,静脉滴注,1 次 $\cdot d^{-1}$,疗程 2 个月后换为胶囊口服,0.2 g,3 次 $\cdot d^{-1}$,疗程 4 个月,两组均同时进行 HARRT 治疗。

1.3 实验方法

1.3.1 HIV 病毒载量的测定 HIV-RNA 拷贝数采

用荧光定量 PCR 法(试剂盒由深圳市匹基生物工程有限公司提供)测定,检测下限 500 copies $\cdot mL^{-1}$ 。操作严格按说明书进行,最后予 Roche LightCycler 荧光 PCR 检测仪获得病毒载量。统计分析时 HIV-RNA 拷贝数小于 500 copies $\cdot mL^{-1}$ 按 500 copies $\cdot mL^{-1}$ 计算,所测得的结果均以 1 g 数值作统计学数据。

1.3.2 $CD4^+T$ 细胞计数 应用四色混合荧光标记单克隆抗体: $CD4FITC/CD8PE/CD3PeCy5/CD45APC$ 及溶血素购自美国 Coulter-Immunotech 公司,TruCount 管购自美国 BD 公司。流式细胞仪为美国 BD 公司 FACSCalibur 型,采用 CellQuestPro 软件分析 T 淋巴细胞群体百分含量及细胞绝对计数,收集测定细胞 10 000 个。

1.3.3 IL-18 测定 采用 ELISA 法(Bender Med SystemsTM, Austria)测定,检测下限 9.2 pg $\cdot mL^{-1}$,操作严格按说明书进行,最后予全自动酶标仪(SynergyTM HT, USA)450 nm 处读取 A 值,根据标准曲线求待测血清中 IL-18 浓度。

1.4 统计学分析

用 SPSS 13.0 for Windows 统计软件进行。所有数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计量资料应用 t 检验,计数资料应用 χ^2 检验分析, $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

2 实验结果

2.1 病毒载量的变化

治疗组与对照组治疗前的病毒载量分别为 4.69 ± 0.73 和 4.51 ± 0.64 ,相比较无统计学意义($P > 0.05$),治疗均不同程度地抑制了 HIV 的复制,治疗 2 个月,两组对病毒的抑制率($VL < 500$ copies $\cdot mL^{-1}$)分别达到 66.67%(24/36)和 57.14%(12/21),但疗效无差异($P > 0.05$),治疗 6 个月,分别达到 88.9%(32/36)和 66.67%(14/21),有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 $CD4^+T$ 细胞的变化

如表 1 所示,两组患者 $CD4^+T$ 细胞较治疗前均明显上升,治疗组和对照组间在治疗 2, 4, 6 个月比较均有统计学意义。

表 1 两组治疗前后 $CD4^+T$ 细胞测定结果比较 $(\bar{x} \pm s)$

Tab 1 Comparison of $CD4^+T$ cell counts in the two groups before and after treatment $(\bar{x} \pm s)$

	治疗前	治疗 2 月	治疗 4 月	治疗 6 月
治疗组	124.03 $\pm$ 22.42	163.61 $\pm$ 39.83	192.33 $\pm$ 52.71	238.42 $\pm$ 46.01
对照组	117.67 $\pm$ 31.55	140.95 $\pm$ 40.93	166.05 $\pm$ 32.76	206.05 $\pm$ 60.21
P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 血清 IL-18 的变化

如表 2 所示，两组患者血清 IL-18 浓度在治

表 2 两组治疗前后血清 IL-18 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of serum IL-18 level in the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

	治疗前	治疗 2 月	治疗 4 月	治疗 6 月
治疗组	478.84±150.99	414.96±159.90	326.33±118.22	257.79±84.33
对照组	436.96±183.47	406.50±177.41	363.15±150.40	306.63±88.93
P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.4 不良反应

治疗组共有 17 例出现不良反应，占 47.22%，对照组共有 9 例出现不良反应，占 42.86%，两者比较无统计学差异($P>0.05$)。不良反应大多为轻度，主要表现为上消化道症状，如恶心呕吐，及皮疹，轻度乏力等，无严重不良反应出现。

3 讨论

苦参素主要成分为氧化苦参碱，主要从豆科植物苦参、苦豆子及广豆根中提取，目前大量的药理学及临床研究发现其具有抗病毒、调节免疫、抗炎保肝等作用^[6]。有研究者发现苦参素具有抑制乙肝病毒，丙肝病毒复制的作用，其效应类似于 α 干扰素，但无其不良反应^[2]。临床研究发现苦参素或苦参素联合单磷酸阿糖腺苷治疗慢性乙型肝炎有较好的 HBV-DNA 及 HBeAg 的阴转率，其远期抗病毒疗效与干扰素相似^[7]。有文献报道^[8]用感染的 H9 细胞系，筛选了 27 味清热解毒中药，发现其中 12 味有抑制 HIV 作用，其中就包括苦参。本研究也发现苦参素与 HARRT 联用可有效降低血清 HIV 病毒载量，且优于单用 HARRT 抗病毒，其效果在治疗后 6 个月更明显，说明苦参素具有一定的抑制 HIV 复制的作用，但其抗病毒周期较长，至少需应用 6 个月以上。笔者推测苦参素抗 HIV 的作用靶点可能与 HARRT 方案中相关药物的抑制靶点都不同，具体的抑制 HIV 复制机制有待进一步研究明确。笔者还发现治疗组治疗后的 CD4⁺T 细胞上升水平明显高于对照组，说明苦参素还具有较好的调节机体免疫功能的作用。研究证实苦参及其有效成分氧化苦参碱是一种双向免疫调节剂，其可使低反应性的人扁桃体淋巴细胞增殖能力提高，而对高反应性的人扁桃体淋巴细胞及正常小鼠脾细胞增殖则表现为抑制作用，其还具有升高白细胞等作用^[6]。IL-18 主要由单核巨噬细胞产生，具有前炎性因子及免疫调节的双重活性，但王清波等^[9]发现 HIV/AIDS 患者体内持续增长的 IL-18 与病毒复制

疗后均逐渐下降，在治疗 6 个月时，组间有统计学意义。

互为因果，加剧了其免疫功能的紊乱和低下，对患者是无益的。本研究发现苦参素联合 HARRT 治疗可以降低血清 IL-18 浓度，在治疗后 6 个月效果尤为显著，其机制可能与其能有效抑制 HIV 复制，进而影响体内 IL-18 浓度有关，也可能与苦参素本身具有较强的抗炎作用有关，具体机制尚待探讨。笔者还发现 2 个月后换用苦参素胶囊口服并不影响疗效，这对进一步提高患者治疗的依从性和顺应性有着积极意义。

苦参素是我国自主开发完成，享有完全知识产权的纯天然生物碱类药物，价格低廉，不良反应小，在临床上已经得到广泛的应用。笔者的研究认为，较单纯 HARRT 治疗而言，苦参素联合 HARRT 治疗能更有效的抑制病毒复制，改善体内失衡的细胞因子状态，提高机体的免疫力，进一步拓宽了苦参素的应用范围，说明中西医结合治疗艾滋病较单纯抗病毒治疗也许更具优势。

REFERENCES

[1] FLORENCE E, LUNDGREN J, DREEZEN C, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the EuroSIDA study [J]. HIV Med, 2003, 4(3): 255-262.

[2] WU X N, WANG G J. Experimental studies of oxymatrine and its mechanisms of action in hepatitis B and C viral infections [J]. Chin J Dig Dis (中华消化杂志), 2004, 5(1): 12-16.

[3] LIU C E, LI X H, SUN L J, et al. Effect of chinese herbal medicine on peripheral neurologic complications of acquired immunodeficiency syndrome [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med (广州中医药大学学报), 2007, 24(1): 12-13.

[4] YANG G G, CHEN Y F, MA A X, et al. The effect of the mixture of radix sophorae flaveseentis on cellular immunity in rats with Pneumocystis carinii pneumonia [J]. J Path Biol (中国病原生物学杂志), 2007, 2(4): 280-283.

[5] Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults [J]. MMWR Recomm Rep, 1992, 41(RR-17): 1-19.

[6] WANG J X, WANG G J. Progress on pharmacology and clinical application of matrine and oxymatrine [J]. Chin Hepatol (肝脏), 2000, 5 (2): 116-117.

[7] YU Y Y, WANG Q H, ZHU L M, et al. A clinical research on oxymatrine for the treatment of chronic hepatitis B [J]. Chin J

- Hepatol (中华肝脏病杂志), 2002, 10(4): 280-282.
- [8] PENG B, MIAO M S, YANG X N. Progress on treatment of AIDS by traditional chinese medicine [J]. Henan Tradit Chin Med (河南中医), 2006, 26(1): 82-85.
- [9] WANG Q B, ZHAO W, WU Y W. Correlation between the

expression of CCR5/CXCR4 and raised serum levels of interleukin-18 in HIV/AIDS patients [J]. Chin J AIDS STD (中国艾滋病性病), 2007, 13(3): 198-201.

收稿日期: 2008-11-03