

## · 专 论 ·

## 治疗艾滋病中药复方制剂研究现状与新思路

李艳萍<sup>1,2</sup>, 和丽生<sup>2</sup>, 赵远<sup>2</sup>, 王莉<sup>2</sup>, 曹玺<sup>2</sup>, 邓家刚<sup>3\*</sup>

1. 广西医科大学, 广西 南宁 530021
2. 云南省中医中药研究院, 云南 昆明 650223
3. 广西中医药大学, 广西 南宁 530021

**摘要:** 国外已经报道的艾滋病“功能性治愈”是在患者感染初期未形成病毒存储库的情况下实现的, 尚属个例, 治疗艾滋病有效的药物仍然是国内外很多学者研究的主要目标和方向。中医药在艾滋病的防治过程中进行了积极的探索和研究, 开发了许多中药复方应用于临床并取得成效, 但由于中药复方的特殊性, 即物质基础不明、靶点不清等缺陷, 中药复方制剂在艾滋病防治研发方面存在公认度不足、与现代技术结合程度不高导致发展缓慢、获准新药率不高的瓶颈。因此, 结合近年来国内外报道的治疗艾滋病中药复方研究进展, 探讨了在中医理论指导下, 应用“有效部位(成分)配伍组方”、“吸收/代谢复方原成分配伍”、“循证药理学临床筛方”等新思路研究治疗艾滋病中药复方制剂的可行性和挑战性, 为开发治疗艾滋病中药新药提供新思路 and 尝试。

**关键词:** 艾滋病; 中药复方; 吸收/代谢复方原成分配伍; 循证药理学临床筛方; 新思路; 功能性治愈

**中图分类号:** R28      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2014)03-0303-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.03.001

## Study status and new thoughts on Chinese materia medica formula used for AIDS treatment

LI Yan-ping<sup>1,2</sup>, HE Li-sheng<sup>2</sup>, ZHAO Yuan<sup>2</sup>, WANG Li<sup>2</sup>, CAO Xi<sup>2</sup>, DENG Jia-gang<sup>3</sup>

1. Guangxi Medical University, Nanning 530021, China
2. Yunnan Institute of Traditional Chinese Medicines, Kunming 650223, China
3. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530021, China

**Abstract:** “HIV/AIDS Functional Cure” has been reported to apply to those infected individuals without persistence of various HIV viral reservoirs. To find the effective medicines in the treatment of AIDS is still a direction and aim for lots of scholars. Chinese materia medica formula (CMMF) is used to treat HIV/AIDS in clinic, and a lot of researches and exploration have been carried out. However, the particularities of CMMF were as follows: the material basis is unknown; the target is not clear and other defects so on. The factors restricting the development of CMMF for AIDS included the lack of recognition and combination with modern technology. Many CMMFs are difficult to be registered by SFDA. Combined with the recent research progress in the CMMF treatment of AIDS and under the guidance of traditional Chinese medicines theory, the paper discusses the feasibility and challenges in the application of the study on the development of new CMMF for HIV/AIDS. With the new method as “Active Ingredient Combination”, “Absorption/metabolic Compound Compatibility of Original Composition”, and “Evidence-based Medicine Clinical Screening”, we could provide the new thoughts and try to AIDS treatment with CMMF.

**Key word:** AIDS; Chinese materia medica formula; absorption/metabolic compound compatibility of original composition; Evidence-Based Mmedicine Clinical Screening; new thoughts; functional cure

收稿日期: 2013-10-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160537); 云南省科技厅科技惠民专项项目“延缓艾滋病病程进程的中医药临床治疗关键技术研究及应用示范”(2013CA020)

作者简介: 李艳萍(1981—), 女, 主管中药师, 在职博士生, 研究方向为抗艾滋病中药临床评价及基础研究。

Tel/Fax: (0871)65188607 E-mail: 359083645@qq.com

\*通信作者 邓家刚, 广西中医药大学药学院教授, 广西医科大学兼职博士生导师。

自 1981 年世界发现艾滋病这一病种以来,国内外对该病的病因、病程、治疗等方面展开了大量研究。2013 年 3 月,美国报道了首例艾滋病“功能性治愈”,而这种“治愈”是在患者感染初期未形成病毒存储库的情况下实现的。有许多证据表明,接受高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 并且血浆病毒水平已经被抑制到检出限以下的感染者体内,艾滋病病毒仍然进行着低水平的复制,这是由于已经形成病毒存储库的患者体内病毒无法完全清除。因此“功能性治愈”仅用于个别患者,尚未大范围推广,国内外学者仍然在积极研究治疗艾滋病的有效药物。中医药是我国传统瑰宝,应用历史长,临床效果也越来越受到国内外认可,同时治疗艾滋病中药新药研发一直受到国家高度重视,本文就近年来治疗艾滋病中药复方开发方面的研究现状和存在问题进行总结,探讨开发治疗艾滋病中药复方制剂的新思路。

## 1 治疗艾滋病中药复方的研究现状和存在问题

### 1.1 治疗艾滋病中药复方研究现状

中医药应用于艾滋病防治中,在增强患者免疫功能、改善症状、延缓艾滋病发病、提高患者生活质量方面均取得了一定效果<sup>[1]</sup>。近年来开发了许多治疗艾滋病的中药复方用于临床,这些中药复方以中医辨证论治的基本理论为依据,以长期应用的经方、验方为基础,针对艾滋病不同分期不同证型,通过扶正固本、解毒祛邪、益气解毒、益气活血等治法治则应用于艾滋病的治疗,品种及剂型多样化,研究层面各异,作用机制、主攻方向有所不同。表 1 和表 2 列出了已经形成制剂的用于艾滋病治疗的中药复方(自拟汤药及自拟方尚未列入)。

### 1.2 治疗艾滋病中药复方研究存在的问题

虽然中医药已经广泛应用于艾滋病的治疗并收

到成效,但现阶段中药复方的研究中仍然存在以下 4 个问题。

**1.2.1** 艾滋病本身的复杂性和难治性,使得中医复方开发难度增加,新药获批率低。艾滋病属于严重危害人类健康的多发病和常见病等 10 类(种)重大疾病之一,其病程复杂,累及机体多个系统及脏器,且在不同分期及不同证型有不同的临床表现。根据中医辨证论治、整体观念的特色理论,仅凭一种药物显然不能治疗艾滋病的所有分期及证型。而国内目前仅有一种获批国药准字号的中成药——唐草片被批准为治疗艾滋病的辅助用药。

**1.2.2** 依据中医基础理论配伍形成复方后,物质基础不明,作用靶点不清,公认度不足。治疗艾滋病中药复方制剂,通常按照中医辨证论治理论,用“君、臣、佐、使”的配伍原则,由特定的几味药组合在一起,有效成分复杂,经人体口服代谢后的物质基础难以明确,作用机制和靶点不清晰,很难获得国内外专家同时认可。疗效明显的同时,确证疗效的依据不清,这成为制约中药复方开发为新药的主要瓶颈。

**1.2.3** 与现代技术结合程度不高导致发展缓慢。中医药是我国的传统瑰宝,随着科学技术的发展,在单味药的有效成分、抗 HIV 活性筛选及药理机制方面与现代技术结合已经做了大量研究,取得很多成果,但治疗艾滋病中药复方的研究与现代技术结合程度明显低于单味药,大多数局限于小样本临床观察,病例对照或随机对照研究鲜见,发展较为缓慢。

**1.2.4** 中药复方处方量大。中药复方用药多,形成制剂后仍然服用量大,临床应用患者依从性不足,影响客观疗效评价。

表 1 不同研究层面的应用于艾滋病治疗的中药复方

Table 1 CMMF application in AIDS treatment based on different research aspects

研究层面	品 种
体外筛选及实验研究	喘可治注射液 <sup>[2]</sup> 、新世纪康保 <sup>[3]</sup> 、益爱康胶囊 <sup>[4]</sup> 、五味灵芪胶囊 <sup>[5]</sup> 、苦瓜“阴速康” <sup>[6]</sup> 、祛毒增宁胶囊 <sup>[7]</sup> 、复方 SH <sup>[8]</sup> 、安体维康胶囊 <sup>[9]</sup> 、艾泰定 <sup>[10]</sup> 、热毒清注射液 <sup>[11]</sup> 、乾坤宁片 <sup>[12]</sup> 、中研 I 号 <sup>[13]</sup> 、艾乃吉系列 <sup>[14]</sup> 、复方三黄颗粒 <sup>[15]</sup>
临床病例观察	扶正抗毒丸 <sup>[16]</sup> 、小柴胡汤 <sup>[17]</sup> 、金生宝胶囊 <sup>[18]</sup> 、银翘散 <sup>[19]</sup> 、艾乃吉系列 <sup>[14]</sup> 、金龙胶囊 <sup>[20]</sup> 、康爱保生丸 <sup>[16]</sup> 、爱康 1 号 <sup>[22]</sup> 、扶正抗艾颗粒 <sup>[22]</sup> 、复方甘草酸苷 <sup>[23]</sup> 、扶正逐毒丸 <sup>[24]</sup> 、扶正排毒片 <sup>[25]</sup> 、红毛五加多糖胶囊 <sup>[26]</sup> 、艾灵颗粒 <sup>[27]</sup> 、艾通颗粒 <sup>[28]</sup> 、艾可清胶囊 <sup>[29]</sup> 、中研 2 号(艾宁颗粒) <sup>[28]</sup> 、克艾特胶囊 <sup>[30]</sup> 、唐草片 <sup>[31]</sup>

表 2 不同作用机制的应用于艾滋病治疗的中药复方

Table 2 CMMF application in AIDS treatment based on different action mechanisms

作用机制	品 种
调节免疫功能	扶正抗毒丸、益爱康胶囊、五味灵芪胶囊、六味地黄丸、金龙胶囊
抑制 HIV 病毒	喘可治注射液、小柴胡汤、双黄连粉针剂、苦瓜“阴速康”祛毒增宁 (ZL-1) 胶囊、银翘散、复方 SH、安体维康胶囊、艾泰定、热毒清注射液、中研 I 号、乾坤宁片、艾乃吉系列、复方三黄颗粒
调节免疫同时抑制 HIV 病毒	艾乃吉系列、康爱保生丸、爱康 1 号、扶正抗艾颗粒、复方甘草酸苷、公明抗一 HIV 注射液、扶正逐毒丸、扶正排毒片、红毛五加多糖胶囊、艾灵颗粒、艾通颗粒、艾可清胶囊、中研 2 号 (艾宁颗粒)、唐草片、克艾特胶囊

## 2 开发治疗艾滋病中药复方制剂的新思路和尝试

### 2.1 应用“有效部位(成分)配伍组方”研究开发治疗艾滋病中药复方制剂

“有效部位(成分)配伍组方”是指与现代技术结合,在中医辨证论治的指导下,根据中医“君、臣、佐、使”及“七情”的配伍规则,提取与所治病证相关药理作用的有效部位(成分),组成复方应用治疗。目前已有有一些方药如白术黄芪汤<sup>[32]</sup>、三七茜草复方<sup>[33]</sup>等,都开展了有效部位(成分)组方研究并获得初步成果。

“有效部位(成分)配伍组方”与 HAART 不同。HAART 治疗中的“鸡尾酒疗法”也是几种抗病毒化学单体组方,那“有效部位(成分)配伍组方”是否等同于“鸡尾酒”疗法?这二者不能混为一谈。鸡尾酒疗法属于单体药物协同应用的一种治疗方式,其主攻靶点一致——人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)。而“有效部位(成分)配伍组方”属于中医药治疗体系,在合乎中医“君、臣、佐、使”及“七情”配伍规则的前提下,再研究其配伍组方的物质基础及作用靶点,物质基础和作用靶点也可以是多个。例如,治疗艾滋病制剂康爱保生丸中既有调节免疫的黄芪等中药,也有抑制病毒的紫花地丁等中药,经配伍后产生的疗效明显高于单味药或拆方应用后效果,可以利用其中黄芪、紫花地丁等中药成分明确、药理作用清楚的生物活性物质,结合中医药理论进行有效成分组方配伍,在组分层次上进行现代模式研究,一方面可以深入明确其治疗艾滋病的物质基础和作用靶点;另一方面可对复方进行浓缩,取其精华,弃其糟粕,降低服用量,提高患者服药依从性。

### 2.2 应用“吸收/代谢复方原成分配伍”研究开发治疗艾滋病中药复方制剂

中药复方的药效物质来自于复方,虽然通过“有

效部位(成分)配伍组方”可解决一些复方药效物质基础及作用靶点的问题,但由于人体的吸收代谢、生物转化过程,吸收入体内并产生作用的药效物质,并不完全等同于体外有效部位(成分)配伍的物质成分,有些是其代谢产物,质与量完全与口服前不同。因此,仅从复方本身有效部位(成分)的角度研究,还难以彻底搞清药效物质基础及作用靶点。故可应用“吸收/代谢复方原成分配伍”的方法,通过在艾滋病患者服用中药复方后的血清当中分析复方成分来源及代谢产物,应用均匀设计,找出与艾滋病治疗有关的提高免疫或抑制病毒的成分及其对复方疗效的贡献度,剔除无关及作用方向相反的成分,找出药效最大时的成分最佳配伍比例,不但能优化有效部位(成分)配伍组方的方式,还能更清楚地阐释各成分间的配伍关系、各成分在复方中的“君、臣、佐、使”地位,揭示作用机制,从根本上推动治疗艾滋病中药复方的开发应用,引起国内外的关注和认可。

### 2.3 应用“循证药理学临床筛方”研究开发治疗艾滋病中药复方制剂

基于艾滋病不同于其他疾病的特殊性:一是灵长类动物易感,感染后长期潜伏;二是 HIV 为整合病毒,毒株变异进化程度高,体外抗 HIV 筛选结果仅能作为参考,不能明确说明药物在体内的抗 HIV 效果。故目前在治疗艾滋病药物研究中普遍存在动物模型难建,成本过高的问题,无论中药或化学药的主要药理作用及药效评价除了一些体外抗 HIV 筛选辅助参考外,主要通过临床评价证实药物的疗效,循证医学研究已经被广泛应用到艾滋病临床治疗评价中,那么作为循证医学主要分支的循证药理学,可应用于新药准入及药物疗效评价、指导临床药理学实践、指导药物经济学评价及指导中药进入临床等方面。因此,应用循证药学的 Meta 分析,对大样

本队列研究中不同中药复方的治疗效果进行分析对比和评价, 获得客观、准确的关于中药复方对艾滋病是否确有疗效、不良反应是否减少、对比不同复方的疗效及其副作用, 从而筛选出疗效更佳、副作用较少、药费较低的治疗艾滋病中药复方, 使开发治疗艾滋病新药的准入决策更加科学。

### 3 结语与展望

艾滋病“功能性治愈”目前尚用于个例, 中医药治疗艾滋病在促进患者免疫功能、改善症状、延缓艾滋病发病、提高患者生活质量均取得了一定效果。艾滋病治疗的方案中, 药物是不可或缺的重要因素, 因此, 针对艾滋病不同分期及不同证型开发中药新药既是机遇也是挑战。医学界认可中药复方治疗过程中全方位、多靶点的调节人体机能, 但由于物质基础及作用靶点不明导致难以长足发展, 而脱离中医基本理论的指导盲目结合现代新技术开发新药也难以实现, 在前人研究成果及中医基本理论的指导下, 应用现代新型复方研究模式, 通过“有效部位(成分)配伍组方”制成复方, 应用“吸收/代谢复方原成分配伍”进行配伍优化, 最后在临床大样本队列应用后, 以“循证药理学临床筛方”科学决策出疗效更佳, 副作用较少, 药费较低的治疗艾滋病中药复方, 是研制治疗艾滋病中药新药的新思路和尝试。

#### 参考文献

- [1] 刘延泽, 许利嘉, 肖伟, 等. 中医药抗艾滋病优势的科学与前景展望 [J]. 中草药, 2012, 43(9): 1672-1684.
- [2] 黄秀艳, 曾耀英, 许铮弟. 喘可治抑制灭活 HIV-1 颗粒诱导人 CD4<sup>+</sup>T 细胞凋亡机制研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 482-486.
- [3] 吕维柏. 新世纪康保治疗 43 例艾滋病人的临床报告 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7): 494-497.
- [4] 徐立然. 益爱康胶囊治疗 HIV 病毒感染者和艾滋病 (AIDS) 160 例临床研究 [J]. 河南中医学院学报, 2005, 20(2): 4-6.
- [5] 田春洪, 田原, 张震. 抗 HIV-AIDS 中药康爱保生丸、扶正抗毒丸组方依据与药效定位 [J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(10): 3-5.
- [6] 王建, 刘颖, 潘维新, 等. SHJSB 治疗 HIV/AIDS 患者临床总结 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(11): 46-47, 51.
- [7] 张兴权, 张龙清, 张莅峡, 等. 五味灵芪胶囊体外抗艾滋病毒活性的研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(8): 26-29.
- [8] 吕维柏, 王建, 李建生. 金龙胶囊对艾滋病病毒感染者治疗作用 (附 20 例报告) [J]. 北京医学, 2005, 27(9): 552-554.
- [9] 林长军. 小柴胡汤加味治疗艾滋病发热 17 例 [J]. 河南中医, 2010, 30(12): 1191.
- [10] 李湘云, 刘淑贞. 苦瓜“阴速康”(M. C-93) 抗艾滋病毒的实验研究 [J]. 武汉职工医学院学报, 1996, 24(3): 1-2.
- [11] 李泽琳, 曾越, 苏立山, 等. 中药复方祛毒增宁胶囊抗艾滋病毒体外药效学的研究 [J]. 药学报, 2010, 45(2): 253-256.
- [12] 罗士德, 鞠鹏. “中式鸡尾酒疗法”防治艾滋病 [J]. 医学研究杂志, 2007, 36(1): 3-7.
- [13] 郭选贤, 彭青鹤, 刘爱华. 银翘散治疗艾滋病 [J]. 江苏中医药, 2008, 40(3): 6-7.
- [14] 徐向田, 马建民. 中药安体维康抗艾滋病病毒实验研究和 I 临床初步观察 [J]. 传染病信息, 2004, 17(2): 75.
- [15] 倪燕萍, 张新生, 伍治平, 等. “艾泰定”抑制病毒作用 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2000, 45(4): 221-223.
- [16] 陆付耳, 李鸣真, 吕维柏, 等. 热毒清注射液对人类免疫缺陷病毒体外抑制作用的研究 [J]. 同济医科大学学报, 2000, 29(6): 561-563.
- [17] 刘刚, 秦光明, 毛晓英, 等. 中药乾坤宁治疗艾滋病疗效分析 [J]. 现代预防医学, 2004, 31(2): 245-246.
- [18] 徐淑玲, 关崇芬. 中研 I、II 号方对猴 SIV 感染模型免疫功能研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(6): 32-35.
- [19] 王小平, 蔡蕊. 艾乃吉系列颗粒治疗 HIV/AIDS 106 例临床观察 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(6): 426-428.
- [20] 郭会军, 刘学伟, 王丹妮. 爱康 1 号治疗艾滋病相关综合征疗效观察 [J]. 河南中医学院学报, 2005, 20(6): 6-7.
- [21] 刘建忠, 肖明中, 金伟伟, 等. 扶正抗艾颗粒对 HIV/AIDS 患者 RANTES 的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(7): 9-10.
- [22] 姚文虎, 赵伟, 吴引伟, 等. 复方甘草酸苷辅助治疗对艾滋病患者 T 细胞亚群的影响 [J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(7): 598-601.
- [23] 黎明, 吴照运, 梁兵, 等. 复方三黄散颗粒治疗艾滋病 41 例报告 [J]. 中国艾滋病性病, 2006, 12(1): 21-23.
- [24] 刘宝录, 全福才, 赵淑玲, 等. 扶正逐毒丸急性毒性试验研究 [J]. 现代预防医学, 2010, 37(6): 1115.
- [25] 姜枫, 顾侦芳, 李政伟, 等. 扶正排毒片对无症状人类免疫缺陷病毒感染者干扰素  $\alpha$  的影响 [J]. 中国中西

- 医结合杂志, 2012, 32(12): 1700-1701.
- [26] 黄尧洲, 张莅峡. 红毛五加多糖治疗艾滋病 13 例临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(10): 32.
- [27] 宋春鑫, 危剑安, 黄霞珍, 等. 中药艾灵颗粒对 HIV/AIDS 病人免疫细胞功能影响的初步探讨 [J]. 中国艾滋病性病, 2010, 16(1): 4-6.
- [28] 张永祥, 温瑞兴, 关崇芬. 中研 I 号、中研 II 号和艾通冲剂对 HIV/AIDS 患者病毒载量与免疫功能作用的观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(8): 41-42.
- [29] 张清仲, 符林春, 岑玉文, 等. 艾可清治疗 HIV/AIDS 的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(1): 98-100.
- [30] 缪志华. 抗艾滋病中药“克艾特胶囊”进入 II 期临床试验 [J]. 首都医药, 2004, 11(22): 3.
- [31] 陈 军, 张丽军, 姚亚敏, 等. 唐草片对 HIV 感染者中依非韦伦药代动力学无显著影响 [J]. 中国艾滋病性病, 2012, 18(10): 645-647.
- [32] 张 骞. 白术黄芪汤及其有效部位组方对溃疡性结肠炎的应用效果 [J]. 中国实用医药, 2012, 7(3): 148-149.
- [33] 谭朝阳, 尤昭玲, 付灵梅, 等. 三七茜草复方治疗宫环出血有效部位组方比例的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2010, 17(5): 416-418.