

口服中药复方制剂联合抗病毒药治疗艾滋病的网状 Meta 分析

邓玉霞¹, 谭瑶¹, 谢小丽¹, 钱珍珍¹, 张予晋², 王军文^{1*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

2. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005

摘要: 目的 系统评估不同中药复方制剂联合高效抗反转录病毒疗法 (highly active anti-retroviral therapy, HAART) 治疗艾滋病的疗效与安全性。方法 计算机检索知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Embase、PubMed、Cochrane Library、Web of Science 数据库中口服中药复方制剂联合 HAART 治疗艾滋病的随机对照试验, 检索时限为自建库至 2022 年 1 月 28 日。筛选文献及提取数据后, 通过 Cochrane 推荐的风险偏倚评价工具评估纳入文献的质量, 运用 Stata14.0 分析数据。结果 最终纳入 28 篇文献, 共 2566 例患者, 治疗组 1442 例, 对照组 1124 例, 中药复方制剂 9 种。在提升 CD4⁺T 细胞水平方面, 抗艾扶正胶囊 [SMD=1.33, 95%CI (0.38, 2.28)] > 艾复康胶囊 [SMD=0.91, 95%CI (-0.03, 1.85)] > 艾灵颗粒 [SMD=0.54, 95%CI (-0.22, 1.30)]; 在改善 CD8⁺T 细胞水平方面, 清毒胶囊 [SMD=-0.67, 95%CI (-1.39, 0.05)] > 艾可清胶囊 (颗粒) [SMD=-0.32, 95%CI (-0.79, 0.14)] > 芪灵汤 [SMD=-0.33, 95%CI (-0.87, 0.21)]; 在提升 CD4/CD8 值方面, 艾复康胶囊 [MD=0.15, 95%CI (0.03, 0.27)] > 康爱保生胶囊 (胶囊) [MD=0.11, 95%CI (-0.03, 0.25)] > 艾灵颗粒 [MD=0.02, 95%CI (-0.12, 0.15)]; 在控制病毒载量方面, 艾复康胶囊/艾可清胶囊 (颗粒) [SMD=-0.34, 95%CI (-0.59, -0.08)] > 康生爱保胶囊 (胶囊) [SMD=-0.27, 95%CI (-0.47, -0.07)] > 艾复康胶囊 [SMD=-0.21, 95%CI (-0.54, 0.12)]。在不良反应方面, 中西医结合疗法发生不良反应的情况较少, 安全性较高。结论 在抗病毒的基础上联合中药复方制剂治疗能提高艾滋病临床的综合疗效, 其中艾复康胶囊和艾灵颗粒总体疗效较突出, 但因纳入文献质量偏低, 故需更多高质量的临床研究加以验证。

关键词: 中药复方制剂; 艾滋病; 网状 Meta 分析; 艾可清胶囊 (颗粒); 艾复康胶囊; 参灵扶正胶囊; 康爱保生丸 (胶囊); 抗艾扶正胶囊; 复方扶芳藤合剂; 芪灵汤; 清毒胶囊; 艾灵颗粒

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)20-6558-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.20.028

Network Meta-analysis of oral traditional Chinese medicine compound preparations combined with antiviral drugs in treatment of AIDS

DENG Yu-xia¹, TAN Yao¹, XIE Xiao-li¹, QIAN Zhen-zhen¹, ZHANG Yu-jin², WANG Jun-wen¹

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of different traditional Chinese medicine compound preparations (TCMCP) combined with highly active antiretroviral therapy (HAART) in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Methods** The clinical randomized controlled trials of oral TCMCP combined with HAART in the treatment of AIDS were retrieved from CNKI, VIP, Wanfang, China Biomedical Literature Database (CBM), Embase, PubMed, Cochrane Library, Web of Science, the search time was from the establishment of the database to January 28, 2022. After screening the literature and extracting data, the quality of the included literatures was assessed by the risk bias assessment tool recommended by Cochrane, and the data was analyzed by Stata 14.0. **Results** A total of 28 research papers were included, with 2566 patients, 1442 in the treatment group, 1124 in the control group, involving nine kinds of TCMCP. In terms of improving CD4⁺T cell level, Kang'ai Fuzheng Capsules (抗艾扶正胶囊) [SMD = 1.33, 95%CI = (0.38, 2.28)] > Aifukang Capsules (艾复康胶囊) [SMD = 0.91, 95%CI = (-0.03, 1.85)] > Ailing Granules (艾

收稿日期: 2022-05-11

基金项目: 国家中医药管理局项目 (201507005); 湖南省教育厅科学研究项目 (20C1424); 湖南省研究生科研创新项目 (CX20210697)

作者简介: 邓玉霞 (1994—), 在读博士研究生, 研究方向为中医药防治艾滋病。Tel: 15678839795 E-mail: 909780983@qq.com

*通信作者: 王军文, 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中医药防治艾滋病。Tel: 13574882098 E-mail: wangjunwen_1963@126.com

灵颗粒) [SMD = 0.54, 95%CI = (-0.22, 1.30)]; In terms of improving CD8⁺T cell levels, Qingdu Capsules (清毒胶囊) [SMD = -0.67, 95%CI = (-1.39, 0.05)] > Aikeqing Capsules (Granules) [艾可清胶囊 (颗粒)] [SMD = -0.32, 95%CI = (-0.79, 0.14)] > Qiling Decoction (芪灵汤) [SMD = -0.33, 95%CI = (-0.87, 0.21)]; In terms of increasing the CD4/CD8 ratio, Aifukang Capsules [MD = 0.15, 95%CI = (0.03, 0.27)] > Kang'ai Baosheng Pills (Capsules) [康爱保生丸 (胶囊)] [MD = 0.11, 95%CI = (-0.03, 0.25)] > Ailing Granules [MD = 0.02, 95%CI = (-0.12, 0.15)]; In terms of controlling viral load, Aifukang Capsules/Aikeqing Capsules [SMD = -0.34, 95%CI = (-0.59, -0.08)] > Kang'ai Baosheng Pills (Capsules) [SMD = -0.27, 95%CI = (-0.47, -0.07)] > Aifukang Capsules [SMD = -0.21, 95%CI = (-0.54, 0.12)]. In terms of adverse reactions, the combination of traditional Chinese and western medicine had fewer adverse reactions and higher safety. **Conclusion** On the basis of antiviral treatment, combined with traditional Chinese medicine compound preparations can better improve the comprehensive clinical efficacy. Aifukang Capsules and Ailing Granules had outstanding overall curative effects. However, due to the low quality of the included literature, the conclusions of the study still need more high-quality studies to verify.

Key words: traditional Chinese medicine compound preparations; AIDS; network Meta-analysis; Aikeqing Capsules (Granules); Aifukang Capsules; Shenling Fuzheng Capsules; Kang'ai Baosheng Pills (Capsules); Kang'ai Fuzheng Capsules; Compound Fufangteng Mixture; Qiling Decoction; Qingdu Capsules; Ailing Granules

艾滋病 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 是由人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 引起的人类免疫缺陷综合征, 主要以人体 CD4⁺T 淋巴细胞减少及进行性免疫功能缺陷为主要特征, 从而继发各种机会性感染、恶性肿瘤和中枢神经系统病变^[1-2], 是危害人类健康、影响全球公共卫生的严重传染病。高效抗反转录病毒治疗 (high active antiretroviral therapy, HAART) 可以降低艾滋病相关疾病的发病率和死亡率, 延长患者寿命^[3], 是国际公认的有效治疗方法, 但抗病毒药物引起的肾功能异常、骨质疏松、中枢神经系统异常等不良反应^[4]以及耐药、终身服药等问题, 严重影响患者的临床疗效和依从性, 从而阻碍抗病毒治疗的推广^[5]。

中药复方制剂是以整体观点、辨证论治为理论基础, 根据临床需求选择适宜药物、剂量和剂型配伍而成的一类制剂, 具有多成分、多靶点、多功能等特点^[6], 是中医药传承创新的重要载体, 也是未来中药新药研发的主攻方向^[7]。目前已有许多临床随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 及系统评价^[8-11]证实中药复方制剂联合 HAART 治疗的有效性和安全性, 但缺乏不同中药复方制剂联合 HAART 疗法之间的疗效对比。网状 Meta 分析是传统 Meta 分析的拓展, 可合并多项类似研究, 定量统计分析不同干预措施进行间接或直接比较, 并可通过累计概率排序推算出最佳方案, 极大提高了 RCTs 的价值^[12]。故本研究基于网状 Meta 分析的方法对比不同中药复方制剂联合 HAART 治疗艾滋病的有效性和安全性, 以期临床优化选药提供循证依据。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的 RCTs。

1.1.2 研究对象 符合 HIV 感染和艾滋病诊断标准^[13]的艾滋病患者, 不限定患者的发病年龄、性别、地区等。

1.1.3 干预措施 治疗组采用中药复方制剂 + HAART 治疗, 对照组干预措施为单纯 HAART 治疗或 HAART + 安慰剂治疗。

1.1.4 结局指标 CD4⁺T 细胞计数、CD8⁺T 细胞计数、病毒载量、不良反应, 纳入文献应至少包含以上指标的其中 1 个。

1.2 排除标准

回顾性研究、动物实验研究、系统评价及个案报道; 对照组干预措施为单纯中药治疗或非 HAART 治疗的研究文献; 不包含以上结局指标的文献; 数据不完整或信息有误的文献; 重复发表或有重复数据的文献, 若有数据重复发表的文献则保留数据信息较为完善的 1 项研究; 符合以上纳入标准但中药复方制剂研究数量 < 2 项的文献。

1.3 检索策略

计算机检索知网 (CNKI)、维普 (VIP)、万方、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Embase、PubMed、Cochrane Library、Web of Science。中文检索词包括中医药、中药、艾滋病、人类免疫缺陷综合征, 英文检索词为 traditional Chinese medicine、herb、human immunodeficiency virus、HIV、acquired immune deficiency syndrome、AIDS。根据数据库的特征采用主题词或检索式的方式进行检索, 同时检

索灰色文献毕业论文和会议论文,检索时限均为自建库至 2022 年 1 月 28 日。语种限定为中文和英文。

以 PubMed 为例,检索策略为: #1 traditional Chinese medicine OR herb; 2# human immunodeficiency virus [MeSH Terms] OR acquired immune deficiency syndrome [MeSH Terms] OR HIV [MeSH Terms] OR AIDS [MeSH Terms]; #3 #1 AND #2。

1.4 筛选文献及提取数据

将各大数据库的结果导入 EndNote X8 软件中,由 2 位研究者按照排除标准及纳入标准筛选文献,通过阅读摘要及全文剔除文献,最后交叉核对双方统计结果并提取数据信息,如有异议请示第 3 位研究者协助筛选。采用 Excel 2019 提取纳入文献的数据,主要包括基线资料、偏倚风险因素、干预措施、疗程、结局指标等。

1.5 文献质量评价标准

根据 Cochrane 推荐的风险偏倚评价工具分析纳入文献的质量^[14],主要内容有随机顺序产生的方案,隐藏随机分配的方案,对受试者、研究人员和对评估结局指标研究者施盲的方法,结果数据的完整性,报告偏倚,其他存在的偏倚 7 个方面。由 2 名研究者严格按照标准对纳入文献进行评估,对每个条目做出“低风险”“高风险”“风险未知”的判断。

1.6 统计分析方法

应用 RevMan v5.4 评价文献质量并呈现偏倚风险图。运用 Stata14.0 进行传统 Meta 分析,根据连

续性资料的特点,采用标准化均数差 (standardized mean difference, SMD)、加权均数差 (weighted mean difference, WMD)、均数差 (mean difference, MD) 来计算并表示效应量,区间估计采用 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。采用 I^2 和 P 值来评估研究结果之间的异质性, $P \geq 0.05$ 或 $I^2 \leq 50\%$, 表示研究之间的异质性较小,采用固定效应模型合并效应量;当 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$ 时,说明存在实质性的异质性^[15],可用亚组分析查找异质性来源并用敏感性分析判断结果的稳定性和强度。若无法找到异质性来源可选用随机效应模型合并效应量或放弃 Meta 分析,只对结果进行描述性分析。基于频率法运用 Stata14.0 的 mvmeta 程序包进行网状 Meta 分析,采用累计概率排名曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 可视化分析各结局指标中干预措施的优劣, SUCRA 值的范围是 0~100,越接近 100,表示干预措施越好。绘制比较-校正漏斗图评价是否存在小样本效应或发表偏倚。

2 结果

2.1 检索情况

初步检索获得 11 731 篇文献,通过 EndNote X8 自动结合手动剔除重复文献剩余 5119 篇,阅读题目及摘要剔除系统评价、综述、动物实验等文献后剩余 493 篇,进一步阅读全文排除不符合文献 465 篇,最终纳入 28 篇研究文献。具体流程见图 1。

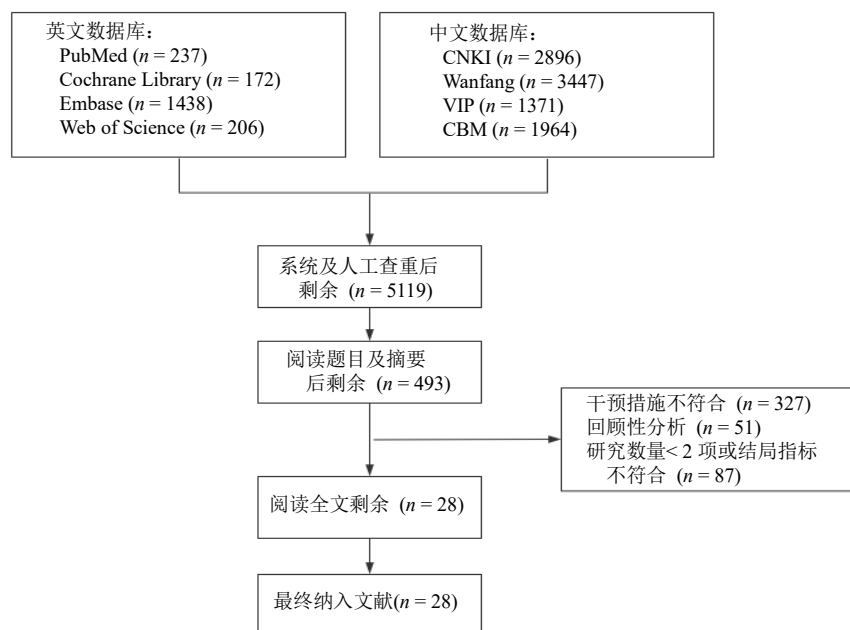


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入文献基本特征

共纳入 28 篇^[16-43]文献, 样本量共 2566 例, 其中治疗组 1442 例, 对照组 1124 例。共涉及艾可清胶囊(颗粒)、艾复康胶囊、参灵扶正胶囊、康爱保生丸(胶囊)、抗艾扶正胶囊、复方扶芳藤合剂、芪灵汤、清毒

胶囊、艾灵颗粒 9 种中药复方制剂, 纳入文献基本信息见表 1。

2.3 纳入文献质量评价

随机顺序产生方面, 10 项^[16,23,25,28-31,35,37,40]研究采用随机数字表法, 1 项^[36]采用随机信封法、1 项^[32]

表 1 纳入文献基本特征
Table 1 Basic characteristics of included articles

纳入文献	n/例 (T/C)	性别 (男/女)/例		年龄/岁		干预措施		疗程/ 个月	结局指标
		T	C	T	C	T	C		
马伯艳 2007 ^[16]	9/9	6/3	6/3	34.78±6.89	36.11±8.56	AKQ+HAART	HAART	6	①②③
李钱锋 2018 ^[17]	24/17	—	—	35.47±7.94	32.53±7.31	AKQ+HAART	HAART	24	①
岑玉文 2008 ^[18]	23/23	—	—	—	—	AKQ+HAART	HAART	6	①②③⑤
吴广伟 2014 ^[19]	14/16	8/6	9/7	54.3±8.1	53.9±9.0	AKQ+HAART	HAART	6	①③⑤
李钱锋 2018 ^[20]	19/18	13/6	13/5	37.00±1.92	31.50±2.07	AKQ+HAART	HAART	6	①②④
王晓玉 2018 ^[21]	8/8	6/2	8/0	30.5 (25.0~38.5)	27 (24.0~30.5)	AKQ+HAART	HAART	8.7	①②
李娜 2016 ^[22]	90/90	66/24	64/26	39.00±12.75	41.30±9.71	AFK/AKQ+HAART	HAART	18	①
余曼 2018 ^[23]	135/134	89/46	97/37	39.61±12.66	37.78±13.63	AFK/AKQ+HAART	HAART+安慰剂	72 周	①④⑤
苏琛 2019 ^[24]	121/120	81/40	87/33	39.13±12.01	37.90±13.57	AFK/AKQ+HAART	HAART+安慰剂	72 周	①④⑤
苏琛 2018 ^[25]	63/65	31/32	38/27	44.13±11.95	43.98±12.90	AFK/AKQ+HAART	HAART+安慰剂	72 周	⑤
毛健 2017 ^[26]	25/25	32/18		—	—	AFK+HAART	HAART+安慰剂	48 周	①②③④⑤
林丹聚 2021 ^[27]	45/45	28/17	25/20	38.42±9.24	37.95±8.98	AFK+HAART	HAART	6	①②③④⑤
李璇 2013 ^[28]	30/30	17/13	18/12	45.95±5.44	46.62±5.17	SLFZ+HAART	HAART	6	⑤
罗龙江 2019 ^[29]	41/50	22/19	33/17	50.5±15.3	47.6±16.3	SLFZ+HAART	HAART	6	①②
高海滨 2019 ^[30]	41/50	22/19	33/17	50.54±15.31	47.66±16.31	SLFZ+HAART	HAART	6	①②③
王莉 2021 ^[31]	423/112	224/199	58/54	36.05±10.82	35.26±6.99	KABS+HAART	HAART	24	①③④
张进宝 2013 ^[32]	29/28	24/5	—	39.45±5.63	38.53±4.68	KABS+HAART	HAART	12	①②④⑤
刘明 2013 ^[33]	34/28	18/16	16/12	—	—	KAFZ+HAART	HAART	6	①⑤
马英莲 2010 ^[34]	32/28	15/17	16/12	28~55 (49.73)	18~58 (41.14)	KAFZ+HAART	HAART	6	①
张夏 2019 ^[35]	12/12	6/6	7/5	41	31	FFFFT+HAART	HAART	3	①②
棚传凤 2018 ^[36]	12/12	—	9/3	26~61	28~61	FFFFT+HAART	HAART	6	①⑤
孙续禄 2018 ^[37]	29/29	17/12	18/11	35.15±14.25	37.61±16.21	QLT+HAART	HAART	6	①②⑤
吴新娟 2014 ^[38]	22/23	31/14		39.5±11.0	—	QLT+HAART	HAART	24 周	①②⑤
文彬 2017 ^[39]	40/40	30/10	32/8	58.5±12.6	56.5±13.1	QD+HAART	HAART	12	①
吴万锋 2021 ^[40]	33/33	19/14	25/8	45.30±2.28	46.32±2.37	QD+HAART	HAART	3	①②
金燕 2007 ^[41]	30/28	17/13	10/18	45.63±7.10	42.14±8.60	AL+HAART	HAART+安慰剂	9	①②④⑤
危剑安 2009 ^[42]	45/45	46/44		43.42±8.86	—	AL+HAART	HAART+安慰剂	9	①③④⑤
刘婧 2008 ^[43]	30/28	17/13	10/18	45.63±7.10	42.14±8.60	AL+HAART	HAART+安慰剂	24	①②③④

T-试验 C-对照组 —未报道 HAART-抗病毒治疗 AKQ-艾可清胶囊(颗粒) AFK-艾复康胶囊 SLFZ-参灵扶正胶囊 KAFZ-抗艾扶正胶囊 FFFFT-复方扶芳藤合剂 QLT-芪灵汤 QD-清毒胶囊 AL-艾灵颗粒 KABS-康爱保生丸(胶囊), 下同; ①CD4⁺T 细胞计数 ②CD8⁺T 细胞计数 ③CD4/CD8 值 ④病毒载量 ⑤不良反应

T-treatment group C-control group —no data HAART-high active antiretroviral therapy AKQ-Aikeqing Capsules (Granules) AFK-Aifukang Capsules SLFZ-Shenling Fuzheng Capsules KAFZ-Kang'ai Fuzheng Capsules FFFFT-Compound Fufangteng Mixture QLT-Qiling Decoction QD-Qingdu Capsules AL-Ailing Granules KABS-Kang'ai Baosheng Pills (Capsules), same as below; ①CD4⁺T cell counts ②CD8⁺T cell counts ③CD4/CD8 ratio ④viral load ⑤adverse reactions

采用随机配对法, 1 项^[26]采用中心分层的区组随机化法, 以上研究均判为“低风险”; 1 项^[19]按照患者自愿原则进行分组, 1 项^[27]按照患者入院顺序分组, 均判为“高风险”, 其余研究未报告具体随机方法判为“风险未知”。分配隐藏方面, 3 项^[29-30,36]研究采用信封法进行分配隐藏, 判为“低风险”; 其余研究均未提及分配隐藏方案, 评为“风险未知”。盲法方面, 1 项^[26]研究采用双盲, 4 项^[32,40-43]研究采用单盲, 均判为“低风险”, 3 项^[15,22,25]研究对评估结局者采用盲法, 均判为“低风险”, 1 项研究^[19]采用非

盲评为“高风险”, 其余研究均未提及盲法判为“风险未知”。纳入研究结果数据完整均评为“低风险”。未发现选择性报道结果均评为“低风险”。其他风险偏倚未知。文献质量评价见图 2。

2.4 CD4⁺T 细胞计数

2.4.1 证据网络 26 项研究报道了 CD4⁺T 细胞计数, 共涉及 9 种中药复方制剂, 总样本量 2378 例, 其中艾可清胶囊(颗粒)+HAART 的研究数量和样本量最多。各干预措施间无闭合环产生, 故无需进行不一致性检验。见图 3。

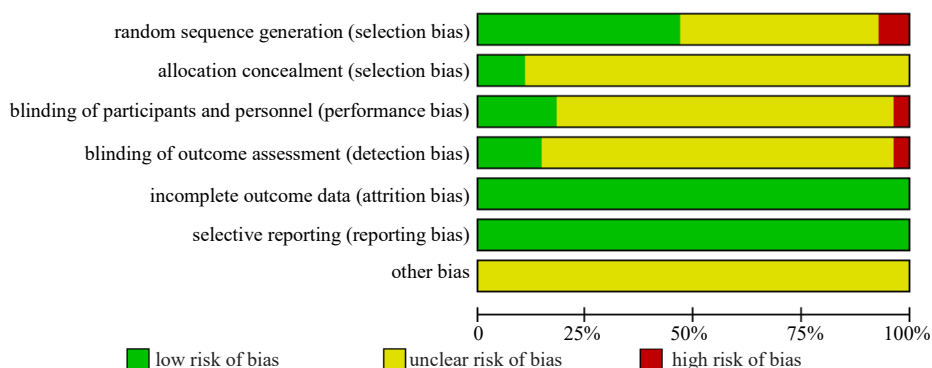


图 2 纳入文献偏倚风险产生的风险所占比例

Fig. 2 Percentages of included literatures that produced risks of bias

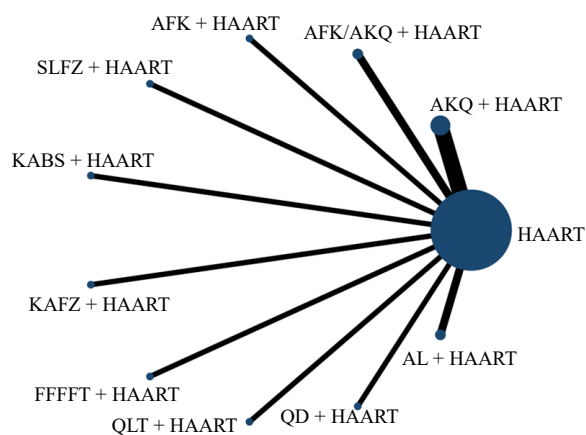


图 3 CD4⁺T 细胞计数的证据网络

Fig. 3 Network diagram of CD4⁺T cell counts

2.4.2 传统 Meta 分析 合并数据后结果显示, 各项研究间异质性较大 ($P=0.000$, $I^2=83.8\%$), 通过亚组分析及研究之间可信区间的重合部分发现 2 项研究^[18,39]可能是异质性的来源, 考虑与随机分配方法、疗程、指标检测方法、证型不明确等因素有关。采用敏感性分析逐一剔除文献后, 合并效应量及可信区间未发生明显变化, 提示结果较为稳定

可信。通过随机效应模型处理结果显示, 艾康胶囊、抗艾扶正胶囊、芪灵汤、艾灵颗粒分别联合 HAART 疗效优于单纯 HAART, 能有效提高 CD4⁺T 细胞计数。其余中药复方制剂联合 HAART 在提高 CD4⁺T 细胞计数方面与单纯 HAART 相当。见表 2。

2.4.3 网状 Meta 分析与 SUCRA 概率排序 对 11 种干预措施进行两两比较, 结果显示, 抗艾扶正胶囊+HAART 比单纯 HAART 更能有效提升 CD4⁺T 细胞水平 ($P<0.05$), 其余联合疗法与单纯 HAART 比较无统计学意义。抗艾扶正胶囊+HAART 的疗效优于艾复康胶囊/艾可清胶囊(颗粒)+HAART、参灵扶正胶囊+HAART ($P<0.05$), 其余中药复方制剂之间比较疗效相当 ($P>0.05$)。见表 3。

11 种干预措施在提升 CD4⁺T 细胞水平方面的 SUCRA 排序: 抗艾扶正胶囊+HAART (92.7%) > 艾复康胶囊+HAART (79.3%) > 艾灵颗粒+HAART (62.3%) > 芪灵汤+HAART (61.3%) > 清毒胶囊+HAART (47.4%) > 康爱保生丸(胶囊)+HAART (45.2%) > 艾可清胶囊(颗粒)+HAART (43.4%) > 复方扶芳藤合剂+HAART (42.5%) > 艾

表 2 CD4⁺T 细胞计数的传统 Meta 分析

Table 2 Traditional Meta-analysis of CD4⁺T cell counts

比较类别	纳入研究数	SMD (95%CI)	P	异质性检验
AKQ+HAART vs HAART	6	0.240 (-0.649, 1.129)	0.597	P=0.000, I ² =87.8%
AFK/AKQ+HAART vs HAART	3	0.030 (-0.180, 0.240)	0.782	P=0.143, I ² =48.6%
AFK+HAART vs HAART	2	0.928 (0.130, 1.725)	0.020	P=0.028, I ² =79.4%
SLFZ+HAART vs HAART	2	-0.187 (-0.510, 0.136)	0.257	P=0.281, I ² =13.8%
KABS+HAART vs HAART	2	0.315 (-0.056, 0.686)	0.096	P=0.157, I ² =50.0%
KAFZ+HAART vs HAART	2	1.343 (0.792, 1.894)	0	P=0.165, I ² =48.1%
FFFFT+HAART vs HAART	2	0.223 (-0.344, 0.791)	0.441	P=0.828, I ² =0
QLT+HAART vs HAART	2	0.561 (0.073, 1.048)	0.024	P=0.237, I ² =28.6%
QD+HAART vs HAART	2	0.292 (-1.561, 2.144)	0.757	P=0.000, I ² =96.5%
AL+HAART vs HAART	3	0.526 (0.247, 0.804)	0	P=0.649, I ² =0

表 3 CD4⁺T 细胞计数的网状 Meta 分析

Table 3 Network Meta-analysis of CD4⁺T cell counts

干预措施	SMD (95%CI)										
	AKQ+ HAART	AFK/AKQ+ HAART	AFK+ HAART	SLFZ+ HAART	KABS+ HAART	KAFZ+ HAART	FFFFT+ HAART	QLT+ HAART	QD+ HAART	AL+ HAART	HAART
AKQ+ HAART	0										
AFK/AKQ+ HAART	0.20 (-0.73, 1.14)	0									
AFK+ HAART	-0.69 (-1.81, 0.42)	-0.90 (-2.08, 0.29)	0								
SLFZ+ HAART	0.40 (-0.69, 1.49)	0.20 (-0.97, 1.37)	1.09 (-0.22, 2.41)	0							
KABS+ HAART	-0.04 (-1.12, 1.05)	-0.24 (-1.40, 0.92)	0.66 (-0.65, 1.96)	-0.44 (-1.73, 0.85)	0						
KAFZ+ HAART	-1.11 (-2.24, 0.01)	-1.31 (-2.51, -0.12)*	-0.42 (-1.76, 0.92)	-1.51 (-2.83, -0.19)*	-1.08 (-2.39, 0.24)	0					
FFFFT+ HAART	0.00 (-1.19, 1.20)	-0.20 (-1.46, 1.06)	0.70 (-0.70, 2.09)	-0.40 (-1.78, 0.99)	0.04 (-1.34, 1.42)	1.12 (-0.29, 2.52)	0				
QLT+ HAART	-0.33 (-1.46, 0.80)	-0.53 (-1.73, 0.67)	0.36 (-0.98, 1.71)	-0.73 (-2.06, 0.60)	-0.29 (-1.61, 1.03)	0.78 (-0.57, 2.13)	-0.33 (-1.74, 1.08)	0			
QD+ HAART	-0.07 (-1.18, 1.03)	-0.28 (-1.46, 0.90)	0.62 (-0.70, 1.94)	-0.47 (-1.78, 0.83)	-0.04 (-1.34, 1.26)	1.04 (-0.29, 2.37)	-0.08 (-1.47, 1.32)	0.26 (-1.08, 1.59)	0		
AL+ HAART	-0.32 (-1.29, 0.65)	-0.52 (-1.57, 0.53)	0.37 (-0.83, 1.58)	-0.72 (-1.91, 0.47)	-0.28 (-1.47, 0.90)	0.79 (-0.43, 2.01)	-0.32 (-1.61, 0.96)	0.01 (-1.21, 1.24)	-0.25 (-1.45, 0.96)	0	
HAART	0.22 (-0.38, 0.81)	0.02 (-0.71, 0.74)	0.91 (-0.03, 1.85)	-0.18 (-1.10, 0.74)	0.26 (-0.65, 1.16)	1.33 (0.38, 2.28)*	0.22 (-0.82, 1.25)	0.55 (-0.41, 1.51)	0.29 (-0.64, 1.23)	0.54 (-0.22, 1.30)	0

*P<0.05

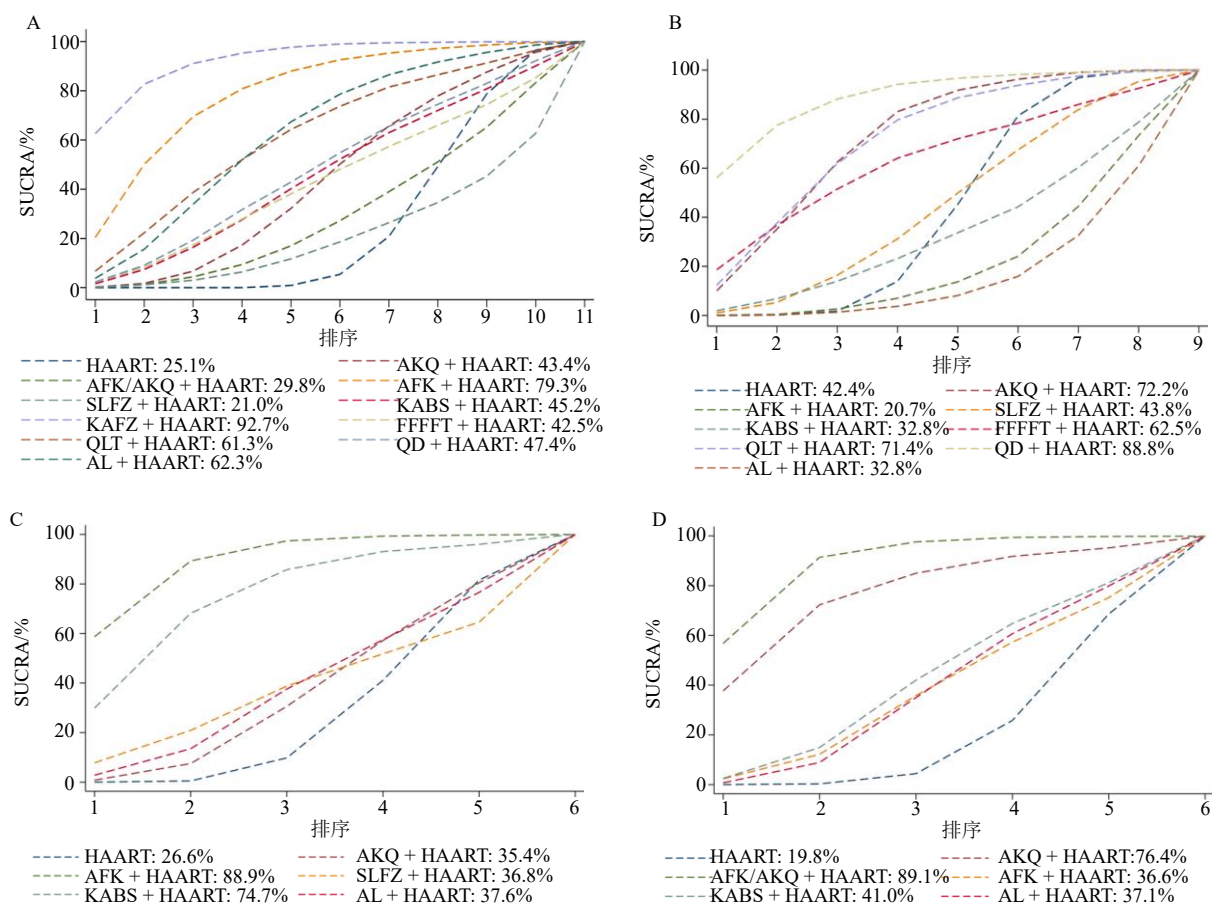
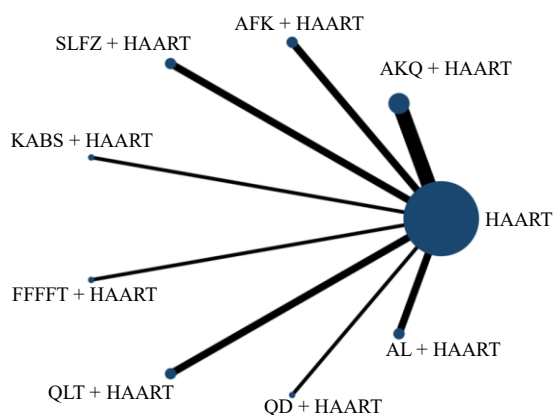
复康胶囊/艾可清胶囊(颗粒)+HAART (29.8%)> HAART (25.1%)> 参灵扶正胶囊+HAART (21.0%), 见图 4。

2.5 CD8⁺T 细胞计数

2.5.1 证据网络 15 项研究报道了 CD8⁺T 细胞计

数, 共涉及 8 种中药复方制剂, 总样本量为 805 例, 其中艾可清胶囊(颗粒)+HAART 的研究数量和样本量最多。各干预措施间无闭合环产生, 故无需进行不一致性检验。见图 5。

2.5.2 传统 Meta 分析 合并数据后结果显示存在

图4 CD4⁺T 细胞计数 (A)、CD8⁺T 细胞计数 (B)、CD4/CD8 值 (C) 和病毒载量 (D) 的 SUCRA 排序Fig. 4 SUCRA rank of CD4⁺T cell counts (A), CD8⁺T cell counts (B), CD4/CD8 ratio (C) and viral load (D)图5 CD8⁺T 细胞计数的证据网络Fig. 5 Network diagram of CD8⁺T cell counts

实质性的异质性 ($P=0.004$, $I^2=55.8\%$), 通过亚组分析及敏感性分析查找异质性的来源, 考虑与检测方法、疾病阶段、疗程、证型不明确等因素有关。敏感性分析逐一剔除文献后, 合并效应量及可信区间未发生明显变化, 提示结果较为稳定可

信。通过随机效应模型处理结果显示, 清毒胶囊 + HAART 比单纯 HAART 更能降低 CD8⁺T 细胞水平, 其余联合疗法与 HAART 比较差异无统计学意义, 见表 4。

2.5.3 网状 Meta 分析与 SUCRA 排序 对 9 种干预措施进行两两比较, 结果显示, 各中药复方制剂联合疗法与单纯 HAART 比较疗效相当 ($P>0.05$)。与艾复康胶囊 + HAART、艾灵颗粒 + HAART 相比, 清毒胶囊 + HAART 更能有效降低 CD8⁺T 细胞水平 ($P<0.05$)。其余中药复方制剂之间疗效比较差异无统计学意义。见表 5。

9 种干预措施在降低 CD8⁺T 细胞水平方面的 SUCRA 排序: 清毒胶囊 + HAART (88.8%) > 艾可清胶囊 (颗粒) + HAART (72.20%) > 芪灵汤 + HAART (71.4%) > 复方扶芳藤合剂 + HAART (62.5%) > 参灵扶正胶囊 + HAART (43.8%) > HAART (42.4%) > 康爱保生丸 (胶囊) + HAART (32.8%) > 艾复康胶囊 + HAART (20.7%) > 艾灵颗粒 + HAART (15.4%), 见图 4。

表 4 CD8⁺T 细胞计数的传统 Meta 分析
Table 4 Traditional Meta-analysis of CD4⁺T cell counts

比较类别	纳入研究数量	SMD (95%CI)	P	异质性检验
AKQ+HAART vs HAART	4	-0.321 (-0.911, 0.269)	0.286	$P=0.072$, $I^2=57.1\%$
AFK+HAART vs HAART	2	0.285 (-0.364, 0.934)	0.390	$P=0.064$, $I^2=70.8\%$
SLFZ+HAART vs HAART	2	-0.010 (-0.303, 0.282)	0.945	$P=0.376$, $I^2=0$
KABS+HAART vs HAART	1	0.141 (-0.379, 0.661)	0.595	
FFFFT+HAART vs HAART	1	-0.271 (-1.075, 0.533)	0.509	
QLT+HAART vs HAART	2	-0.336 (-0.910, 0.239)	0.252	$P=0.144$, $I^2=53.2\%$
QD+HAART vs HAART	1	-0.678 (-1.175, -0.182)	0.007	
AL+HAART vs HAART	2	0.345 (-0.021, 0.712)	0.065	$P=0.913$, $I^2=0$

表 5 CD8⁺T 细胞计数网状 Meta 分析
Table 5 Network Meta-analysis of CD8⁺T cell counts

干预措施	SMD (95%CI)								
	AKQ+HAART	AFK+HAART	SLFZ+HAART	KABS+HAART	FFFFT+HAART	QLT+HAART	QD+HAART	AL+HAART	HAART
AKQ+	0								
HAART									
AFK+	-0.58 (-1.27, 0.10)	0							
HAART									
SLFZ+	-0.31 (-0.97, 0.35)	0.27 (-0.42, 0.97)	0						
HAART									
KABS+	-0.46 (-1.33, 0.41)	0.12 (-0.77, 1.02)	-0.15 (-1.02, 0.73)	0					
HAART									
FFFFT+	-0.06 (-1.13, 1.00)	0.52 (-0.56, 1.61)	0.25 (-0.82, 1.32)	0.40 (-0.81, 1.61)	0				
HAART									
QLT+HAART	0.01 (-0.70, 0.72)	0.59 (-0.15, 1.33)	0.32 (-0.39, 1.04)	0.47 (-0.44, 1.39)	0.07 (-1.03, 1.17)	0			
QD+HAART	0.35 (-0.51, 1.20)	0.93 (0.05, 1.81)*	0.66 (-0.20, 1.52)	0.81 (-0.22, 1.84)	0.41 (-0.79, 1.61)	0.34 (-0.56, 1.24)	0		
AL+HAART	-0.66 (-1.36, 0.03)	-0.08 (-0.81, 0.65)	-0.35 (-1.05, 0.35)	-0.20 (-1.10, 0.70)	-0.60 (-1.69, 0.49)	-0.67 (-1.42, 0.08)	-1.01 (-1.90, -0.12)*	0	
HAART	-0.32 (-0.79, 0.14)	0.26 (-0.25, 0.77)	-0.01 (-0.48, 0.46)	0.14 (-0.60, 0.88)	-0.26 (-1.22, 0.70)	-0.33 (-0.87, 0.21)	-0.67 (-1.39, 0.05)	0.34 (-0.18, 0.86)	0

* $P<0.05$

2.6 CD4/CD8 值

2.6.1 证据网络 9 项研究报道了 CD4/CD8 值, 共涉及 5 种中药复方制剂, 总样本量 498 例, 其中艾可清胶囊(颗粒)+HAART 的研究数量和样本量最多。各干预措施间无闭合环产生, 故无需进行不一致性检验。见图 6。

2.6.2 传统 Meta 分析 合并数据后结果显示异质性较低 ($P=0.077$, $I^2=43.6\%$), 采用固定效应模型分析数据。基于干预措施亚组分析显示, 在提升 CD4/CD8 值方面, 康爱保生丸(胶囊)、艾复康胶囊分别联合 HAART 疗效优于单纯 HAART, 艾可清胶囊(颗粒)、参灵扶正胶囊、艾灵颗粒分别联合

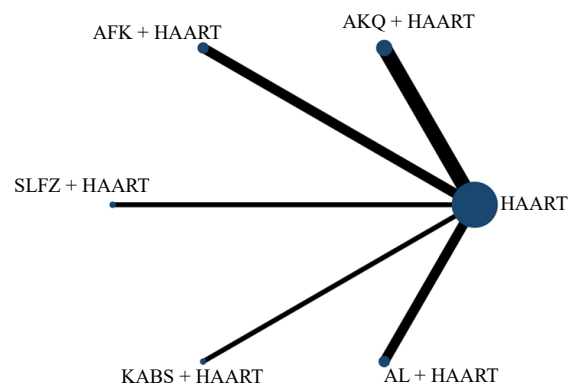


图 6 CD4/CD8 证据网络

Fig. 6 Network diagram of CD4/CD8 ratio

HAART 与单纯 HAART 疗效相比差异无统计学意义, 见表 6。

2.6.3 网状 Meta 分析与 SUCRA 排序 对 6 种干预措施进行两两比较, 结果显示, 艾复康胶囊 +

HAART 提升 CD4/CD8 值的效果优于单纯 HAART ($P < 0.05$), 其余联合疗法与单纯 HAART 相比差异无统计学意义。各中药复方制剂之间的比较疗效相当, 见表 7。

表 6 CD4/CD8 值的传统 Meta 分析

Table 6 Traditional Meta-analysis of CD4/CD8 ratio

比较类别	纳入研究数量	WMD (95%CI)	P	异质性检验
AKQ+HAART vs HAART	3	0.001 (-0.065, 0.066)	0.977	$P=0.168$, $I^2=43.9\%$
AFK+HAART vs HAART	2	0.137 (0.053, 0.222)	0.001	$P=0.133$, $I^2=55.7\%$
SLFZ+HAART vs HAART	1	0.010 (-0.165, 0.185)	0.911	$P=0.376$, $I^2=0$
KABS+HAART vs HAART	1	0.110 (0.007, 0.213)	0.036	
AL+HAART vs HAART	2	0.016 (-0.096, 0.127)	0.783	$P=0.601$, $I^2=0$

表 7 CD4/CD8 值的网状 Meta 分析

Table 7 Network Meta-analysis of CD4/CD8 ratio

干预措施	MD (95%CI)					
	AKQ+HAART	AFK+HAART	SLFZ+HAART	KABS+HAART	AL+HAART	HAART
AKQ+HAART	0					
AFK+HAART	-0.14 (-0.28, 0.01)	0				
SLFZ+HAART	0.00 (-0.22, 0.23)	0.14 (-0.09, 0.38)	0			
KABS+HAART	-0.10 (-0.27, 0.08)	0.04 (-0.15, 0.23)	-0.10 (-0.35, 0.15)	0		
AL+HAART	-0.00 (-0.17, 0.16)	0.13 (-0.04, 0.31)	-0.01 (-0.25, 0.24)	0.09 (-0.10, 0.29)	0	
HAART	0.01 (-0.08, 0.11)	0.15 (0.03, 0.27)*	0.01 (-0.19, 0.21)	0.11 (-0.03, 0.25)	0.02 (-0.12, 0.15)	0

* $P < 0.05$

6 种干预措施在提升 CD4/CD8 值方面的 SUCRA 排序: 艾复康胶囊+HAART (88.9%) > 康爱保生丸(胶囊)+HAART (74.7%) > 艾灵颗粒+HAART (37.6%) > 参灵扶正胶囊+HAART (36.8%) > 艾可清胶囊(颗粒)+HAART (35.4%) > HAART (26.6%), 见图 4。

2.7 病毒载量

2.7.1 证据网络 10 项研究报道了病毒载量, 共涉及 4 种中药复方制剂, 总样本量 1462 例, 其中艾灵颗粒+HAART 的研究数量和样本量最多。各干预措施间无闭合环产生, 故无需进行不一致性检验。见图 7。

2.7.2 传统 Meta 分析 合并数据后结果显示各研究间异质性较大 ($P=0.000$, $I^2=95\%$), 经敏感性分析及可信区间的重合部分发现, 2 项^[18,22]研究是引起异质性的的重要因素, 剔除后异质性明显下降 ($P=0.817$, $I^2=0$), 总体合并结果未发生改变。考虑异质性与疾病阶段、随机分配方法、样本量等因

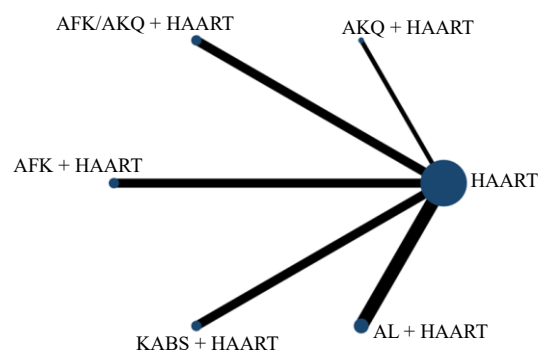


图 7 病毒载量证据网络

Fig. 7 Network diagram of viral load

素有关。采用随机效应模型亚组分析显示, 在降低病毒载量方面, 艾可清胶囊(颗粒)、康爱保生丸(胶囊)分别联合 HAART 疗效优于单纯 HAART, 其余联合疗法与单纯 HAART 疗效对比差异无统计学意义。见表 8。

2.7.3 网状 Meta 分析与 SUCRA 排序 对 6 种干预措施进行两两比较, 结果显示, 在降低病毒载量方

面, 艾可清胶囊 (颗粒)、艾复康/艾可清胶囊 (颗粒)、艾复康胶囊、康爱保生丸 (胶囊)、艾灵颗粒分别联合 HAART 与单纯 HAART 疗效对比差异无

统计学意义, 其余中药复方制剂之间两两对比疗效相当。见表 9。

6 种干预措施在降低病毒载量水平的 SUCRA

表 8 病毒载量的传统 Meta 分析
Table 8 Traditional Meta-analysis of viral load

比较类别	纳入研究数量	SMD(95%CI)	P	异质性检验
AKQ+HAART vs HAART	1	-1.221 (-1.926, -0.515)	0.001	
AFK/AKQ+HAART vs HAART	2	-1.473 (-3.697, 0.752)	0.194	$P=0.000, I^2=99.1\%$
AFK+HAART vs HAART	2	-0.215 (-0.547, 0.117)	0.205	$P=0.953, I^2=0$
KABS+HAART vs HAART	2	-0.270 (-0.467, -0.073)	0.007	$P=0.598, I^2=0$
AL+HAART vs HAART	3	-0.209 (-0.531, 0.114)	0.205	$P=0.258, I^2=26.1\%$

表 9 病毒载量的网状 Meta 分析
Table 9 Network Meta-analysis of viral load

干预措施	SMD (95%CI)					
	AKQ+HAART	AFK/AKQ+HAART	AFK+HAART	KABS+HAART	AL+HAART	HAART
AKQ+HAART	0					
AFK/AKQ+HAART	0.27 (-1.65, 2.18)	0				
AFK+HAART	-0.98 (-2.92, 0.96)	-1.25 (-2.75, 0.26)	0			
KABS+HAART	-0.88 (-2.80, 1.05)	-1.14 (-2.63, 0.34)	0.10 (-1.41, 1.61)	0		
AL+HAART	-0.96 (-2.79, 0.88)	-1.22 (-2.59, 0.14)	0.02 (-1.37, 1.41)	-0.08 (-1.46, 1.30)	0	
HAART	-1.19 (-2.80, 0.41)	-1.46 (-2.50, -0.42)	-0.22 (-1.29, 0.86)	-0.32 (-1.38, 0.74)	-0.24 (-1.12, 0.64)	0

排序: 艾复康/艾可清胶囊 (颗粒) + HAART (89.1%) > 艾可清胶囊 + HAART (76.4%) > 康爱保生丸 (胶囊) + HAART (41.0%) > 艾灵颗粒 + HAART (37.1%) > 艾复康胶囊 + HAART (36.6%) > HAART (19.8%), 见图 4。

2 项^[17,23]研究是导致异质性的主要原因, 考虑样本量、疾病阶段、随机分配方法等异质性因素会对结果造成偏倚, 故剔除这 2 项研究再次分析数据结果。剔除研究后, 还包含艾复康/艾可清胶囊 (颗粒)、艾复康胶囊、康爱保生丸 (胶囊)、艾灵颗粒分别联合 HAART 4 种干预措施。基于干预措施亚组分析显示, 各合并效应量异质性小 ($P>0.05, I^2<50\%$), 艾复康/艾可清胶囊 (颗粒) + HAART、康爱保生丸 (胶囊) + HAART 优于单纯 HAART ($P<0.05$), 其余联合疗法与单纯疗法相比无统计学意义。网状 Meta 分析显示, 艾复康胶囊/艾可清胶囊 (颗粒) + HAART、艾复康胶囊 + HAART、康爱保生丸 (胶囊) + HAART 疗效优于单纯 HAART 治疗 ($P<0.05$), 其他两两比较无统计学意义 ($P>0.05$)。

5 种干预措施的 SUCRA 概率排序为, 艾复康胶囊/艾可清胶囊 (颗粒) + HAART (78.6%) > 康爱保生丸 (胶囊) + HAART (65.7%) > 艾复康胶囊 + HAART (52.7%) > 艾灵颗粒 + HAART (47.7%) > HAART (5.3%)。SUCRA 概率排序除了剔除艾可清胶囊 (颗粒) + HAART 这一干预措施之外, 其余干预措施排序与原 SUCRA 概率排序方向基本一致。

2.8 不良反应

28 篇纳入文献中, 15 项研究报道了不良反应, 因研究之间统计不良反应的方法不同, 故该部分只进行描述性分析。除消毒胶囊 + HAART 外, 其余中药复方制剂均有报道相关不良反应。3 项^[19,36,41]研究包含艾可清胶囊 (颗粒) + HAART、复方扶芳藤合剂 + HAART、艾灵颗粒 + HAART, 在治疗过程中治疗组和对照组均未见不良反应。12 项研究报道了具体的不良反应, 主要包括皮疹、疲乏、眩晕头痛、恶心呕吐、精神异常、肝肾毒性等表现, 见表 10。

2.9 偏倚分析

研究数量 ≥ 9 篇的结局指标绘制比较-校正漏斗

表 10 不良反应发生情况
Table 10 Occurrence of adverse reactions

干预措施	纳入文献	n/例 (T/C)	不良反应	
			T	C
AKQ+HAART	岑玉文等 ^[17]	23/23	3 例肝功能异常	6 例肝功能异常
AFK/AKQ+ HAART	余曼等 ^[22]	135/134	两组患者在治疗过程中都出现了疲乏、头痛、恶心、腹痛、皮疹、精神异常、肾毒性和肝毒性, 治疗组在 48、36 周时在皮疹、疲乏方面频数少于对照组, 其他症状频数无统计学意义	
	苏琛等 ^[23]	121/120	两组患者在治疗过程中均出现眩晕、头痛、困倦注意力不集中、失眠梦魇、抑郁等中枢性神经系统不良反应, 但在不同治疗时段两组之间差异无统计学意义	
	苏琛等 ^[24]	63/65	头痛 2 次, 恶心 2 次, 腹胀 1 次, 乏力 3 次, 头痛 2 次, 恶心呕吐 4 次, 腹痛 2 次, 腹泻 1 次, 皮疹 3 次, 失眠 1 次, 咳嗽 1 次	皮疹 3 次, 周围神经病变 1 次, 肝毒性 4 次, 眩晕 1 次, 牙痛 1 次, 腰痛 1 次, 脱发 2 次
AFK+HAART	毛健等 ^[25]	25/25	疲乏 4 例, 胃肠道症状 2 例, 骨髓抑制、贫血 1 例, 肝毒性 1 例	疲乏 16 例, 胃肠道症状 8 例, 骨髓抑制例、贫血 4 例, 肝毒性 4 例
	林丹聚 ^[26]	45/45	头痛 2 次, 恶心 2 次, 腹胀 1 次, 乏力 3 次, 头痛 2 次, 恶心呕吐 4 次, 腹痛 2 次, 腹泻 1 次, 皮疹 3 次, 失眠 1 次, 咳嗽 1 次	皮疹 3 次, 周围神经病变 1 次, 肝毒性 4 次, 眩晕 1 次, 牙痛 1 次, 腰痛 1 次, 脱发 2 次
SLFZ+HAART	李璇等 ^[27]	30/30	恶心呕吐 2 例, 头痛 1 例, 疲乏 3 例, 眩晕 1 例, 腹泻 2 例, 腹胀 3 例, 肝功异常 2 例, 骨髓抑制 4 例	恶心呕吐 8 例, 疲乏 10 例, 眩晕 2 例, 腹泻 3 例, 腹胀 5 例, 皮疹 1 例, 肝功异常 4 例, 骨髓抑制 5 例
KABS+HAART	张进宝 ^[31]	29/28	胃胀、泛酸 1 例	无
	刘明等 ^[32]	34/28	出疹 4 例, 外周神经炎 1 例, 食欲不振 1 例	出疹 9 例, 外周神经炎 2 例, 食欲不振 6 例
QLT+HAART	孙续禄等 ^[36]	29/29	骨髓抑制 1 例, 脂肪萎缩 2 例, 肝毒性 1 例, 末梢神经炎 2 例	脂肪萎缩 1 例, 肝毒性 3 例, 末梢神经炎 3 例
	吴新娟等 ^[37]	22/23	转氨酶异常升高 1 例, 皮疹 1 例	1 例转氨酶异常升高, 皮疹 2 例
AL+HAART	刘婧 ^[42]	45/45	恶心 2 例	无

图, 进行偏倚分析。结果显示, CD4⁺T 细胞计数、CD8⁺T 细胞计数、CD4/CD8 值、病毒载量 4 个结局指标纳入研究相对应的效应值基本对称围绕于零位线, 提示偏倚风险的可能性小, 见图 8。

3 GRADE 证据质量评价

依据 GRADE 在网状 Meta 分析中的分级流程评价本研究结局指标的证据质量^[43-44], 评价的内容主要包含偏倚风险、不直接性、不一致性、不精确性和发表偏倚 5 个降级因素, 最终证据质量判为高、中、低和极低级 4 个等级。GRADE 分级结果显示, 纳入干预措施之间比较的证据质量均为低或者极低等级。因大部分文献未提及盲法和分配隐藏可导致偏倚风险增高, 纳入研究结果的异质性和样本量分别影响一致性和精确性, 从而导致总体证据质量评

价偏低。

4 讨论

人体感染 HIV 后, 主要病理表现为病毒血症和免疫功能缺陷。目前 HAART 是国际上首选的治疗方案, 其可以快速控制病毒血症并降低病死率, 从而延长患者的生存时间^[45]。近年来, 世界卫生组织在“95-95-95”的基础上, 提出了第 4 个“95%”, 即 95% 的病毒抑制者同时拥有良好的生活质量^[46], 所以单纯应用 HAAART 已经不能满足艾滋病患者长期的生存需求。艾滋病属于中医“疫病”“虚劳”范畴, 感染毒为主要致病因素, 内因是正气不足, 五脏气血阴阳亏虚, 主要以解毒扶正固本为治疗原则。本次纳入研究的中药复方制剂具有解毒清热、补益气血、调和阴阳的作用, 切合疾病基本病机。

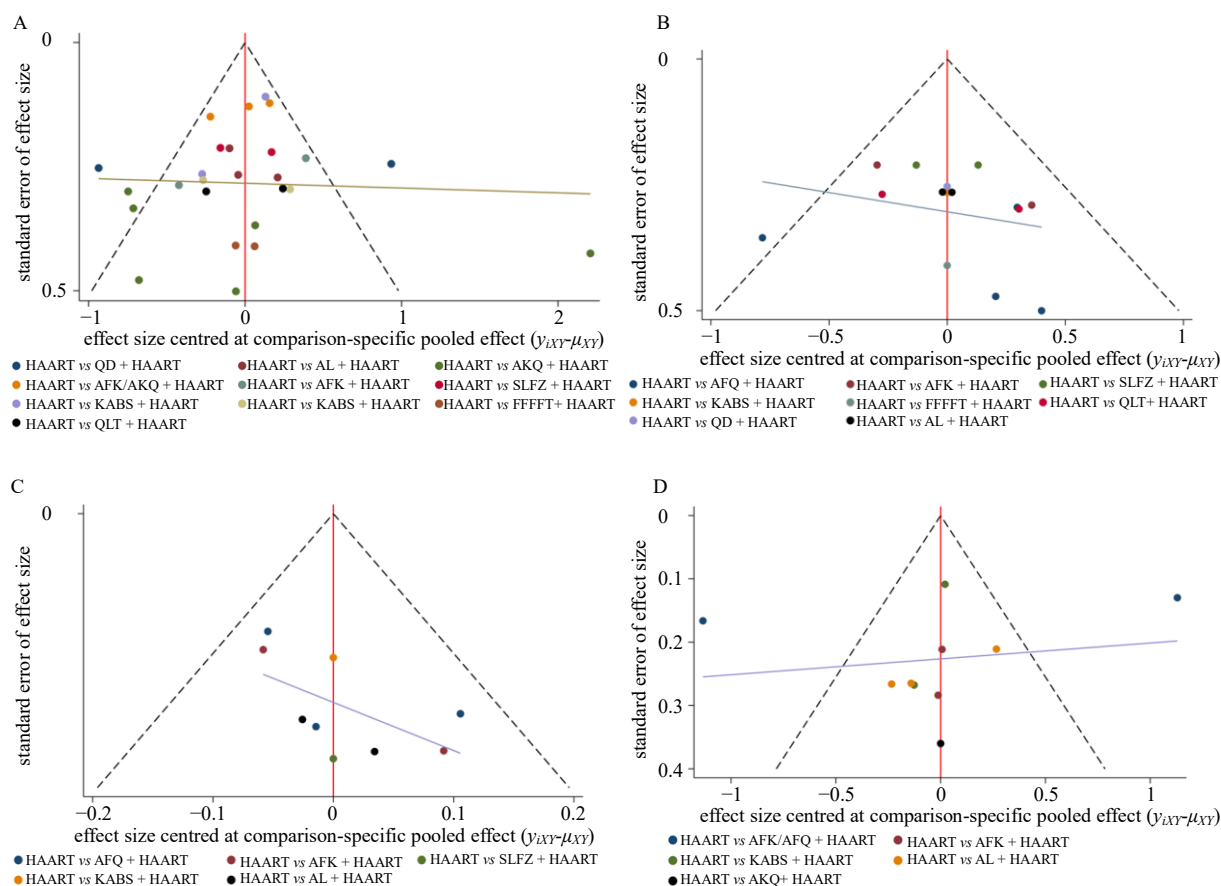


图 8 CD4⁺T 细胞计数 (A)、CD8⁺T 细胞计数 (B)、CD4/CD8 值 (C) 和病毒载量 (D) 的比较-校正漏斗图

Fig. 8 Comparison-correction chart of CD4⁺T cell counts (A), CD8⁺T cell counts (B), CD4/CD8 ratio (C) and viral load (D)

大量研究表明中药复方制剂在提高机体免疫功能、抗病毒、改善患者临床症状、降低 HAART 不良反应等方面具有一定优势^[47]，因此，中药复方制剂联合抗病毒治疗方案在艾滋病长期治疗中有良好的应用前景。本研究通过网状 Meta 分析的系统评估方法，统计分析病毒抑制（病毒载量）、免疫功能重建（CD4⁺T、CD8⁺T、CD4/CD8 比值）、不良反应等临床指标，梳理不同中药复方制剂联合 HAART 治疗艾滋病的疗效和安全性，为临床用药提供依据。

本研究共纳入 28 项研究，包含艾可清胶囊（颗粒）、艾复康胶囊、参灵扶正胶囊、康爱保生丸（胶囊）、抗艾扶正胶囊、复方扶芳藤合剂、芪灵汤、清毒胶囊、艾灵颗粒 9 种中药复方制剂，以单纯 HAART 为中心进行直接或间接疗效比较。传统 Meta 分析结果显示，在提高 CD4⁺T 细胞计数方面，抗艾扶正胶囊、艾康胶囊、艾灵颗粒、芪灵汤分别联合 HAART 疗效优于单纯 HAART；在改善 CD8⁺T 细胞水平方面，清毒胶囊联合 HAART 疗效优于单

纯 HAART；在提升 CD4/CD8 值方面，艾复康胶囊、康爱保生丸（胶囊）分别联合 HAART 疗效优于单纯 HAART；在降低病毒载量方面，艾复康/艾可清胶囊、康爱保生丸（胶囊）分别联合 HAART 疗效优于单纯 HAART。

网状 Meta 分析结果显示，在提升 CD4⁺T 细胞计数方面，排名第 1 的是抗艾扶正胶囊，其次是艾复康胶囊和艾灵颗粒。在改善 CD8⁺T 细胞水平方面，排名第 1 的为清毒胶囊，其次是艾可清胶囊（颗粒）和芪灵汤。在提升 CD4/CD8 值方面，排名第 1 的是艾复康胶囊，其次是康爱保生丸（胶囊）和艾灵颗粒。在控制病毒载量方面，采纳合并效应量异质性小的排序结果，排名第 1 的是艾复康胶囊/艾可清胶囊（颗粒），其次是康生爱保丸（胶囊）和艾复康胶囊。在不良反应方面，因各研究之间统计不良反应的方法有差异，所以不能进行定量分析，采用定性分析。总体上中西医结合疗法发生不良反应的情况较少，安全性较高。传统 Meta 分析与网状 Meta

分析结果趋势基本一致,但也存在矛盾的结果,如在改善 CD8⁺T 细胞水平方面,传统 Meta 分析结果显示清毒胶囊(颗粒)联合 HAART 疗法优于单纯 HAART,而网状 Meta 分析显示二者差异无统计学意义。造成结果差异的原因可能与研究数量较少、样本小有关^[48]。9 种中成药在不同结局指标之间药物疗效排序差异较大,如清毒胶囊在改善 CD8⁺T 细胞水平方面排名第 1,但在提升 CD4⁺T 细胞计数方面排名第 5,故单纯根据排名顺序难以选出最优方案,临床上需结合更多高质量、严谨的研究和患者实际情况选择合适的药物。

CD4⁺T 淋巴细胞计数是评价艾滋病患者治疗后免疫重建效果的关键指标^[49],在该项结局指标中抗艾扶正胶囊和艾复康胶囊分别排名 1、2 名,通过对比发现二者的方药组成中都含有虎杖。白藜芦醇是虎杖的主要成分之一,研究表明,白藜芦醇能通过影响静息 CD4⁺T 细胞的逆转录酶抑制 HIV 在宿主细胞的复制过程,其还可以促进细胞增殖、抑制细胞凋亡和延长细胞的生存时间^[50]。并且已有多项研究报道,虎杖可以直接抑制 HIV-1^[51],可能是通过影响 HIV-1 整合酶的活性发挥作用^[52]。此外,结果显示艾复康胶囊在提升 CD4⁺T 细胞计数、CD4/CD8 值和降低病毒载量方面排名靠前,优势较为突出,该药物主要功效为清热解毒、活血止痛,由虎杖、秦皮、黄芩、金银花、雷公藤、两面针、当归、甘草等药物组成。现代药理学也证实黄芩、金银花、雷公藤、秦皮等药物具有抗菌杀毒的作用^[26]。艾灵颗粒在提升 CD4⁺T 细胞计数、CD4/CD8 值方面均排名前 3,说明艾灵颗粒侧重于促进免疫重建。艾灵颗粒是 1987 年中国专家组在坦尼桑开展中医药防治艾滋病工作时研发的治疗药物之一,主要功效为益气活血,主要针对气虚血瘀证的艾滋病患者。研究表明该药物能通过促进 CD4⁺T 分泌 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、抑制 CD8⁺T 细胞分泌白细胞介素-4(interleukin, IL-4),协助 Th1 和 Th2 细胞因子恢复平衡,从而调整机体细胞因子微环境的构成^[53]。因本研究纳入的研究数量有限,部分结局指标没有包含所有涉及的中药复方制剂,并且有些干预措施纳入的文献只有 1 篇,可能会影响结果排序的准确性,仍需更多高质量的文献进一步验证本研究结果。

本研究首次采用频率法对比分析不同中药复方制剂联合 HAART 治疗艾滋病的疗效与安全性,为

艾滋病临床用药提供了证据支持,但存在以下局限性:①纳入文献总体质量偏低,13 篇文献未描述具体的随机方法,大部分文献没有提及分配隐藏和盲法,可能会造成结果偏倚。②各研究之间存在一定的异质性,随机分配方法、样本量、疗程、指标检测方法、疾病阶段等因素都有可能影响结果的准确度。③部分研究纳入标准没有提及中医证型,未能按照“辨证论治”来选用中药复方制剂。④因纳入文献统计临床有效率的标准不一,报道生活质量评分和卡洛夫斯基积分的研究数量较少,所以未能纳入关键指标。⑤部分药物在某些结局指标中只有单篇文献数据支持或没有相应的数据支持,并且 GRADE 证据质量偏低,影响结果的可信度。

综上所述,在抗病毒的基础上联合中药复方制剂治疗更能提高临床综合疗效,其中艾复康胶囊和艾灵颗粒总体疗效较突出,但本研究存在一定的局限性,故需谨慎看待分析结果。建议未来开展更多大样本、多中心、双盲、质量高的 RCTs,为艾滋病的临床诊治提供更准确的循证依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Okoye A A, Picker L J. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: Mechanisms of immunological failure [J]. *Immunol Rev*, 2013, 254(1): 54-64.
- [2] Vidya Vijayan K K, Karthigeyan K P, Tripathi S P, et al. Pathophysiology of CD4⁺ T-cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 580.
- [3] Fauci A S, Lane H C. Four decades of HIV/AIDS-much accomplished, much to do [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(1): 1-4.
- [4] Qian Z Z, Zhang Y J, Xie X L, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese herbal medicine combined with HAART in the treatment of HIV/AIDS: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(52): e28287.
- [5] Marima R, Hull R, Dlamini Z, et al. Efavirenz and lopinavir/ritonavir alter cell cycle regulation in lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1693.
- [6] 赵冬青. 中药复方制剂的质量控制方法探讨 [J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(3): 200-202.
- [7] 陈霞, 阳长明, 陈浩, 等. 基于中药复方制剂特点的中草药复方制剂生产工艺研究 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 5807-5813.
- [8] 王健, 梁碧颜, 何丽云, 等. 中西医结合治疗艾滋病疗效的系统评价 [J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(6): 597-

- 601.
- [9] 陶庄, 黄晓婕, 刘颖, 等. 中西医协同治疗对免疫功能重建不良 HIV/AIDS 患者临床疗效的 Meta 分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(5): 461-466.
- [10] 罗伟生, 王仕衍, 黄瑞, 等. 中药复方制剂联合 HAART 对 HIV/AIDS 病人免疫重建的系统评价 [J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(1): 28-32.
- [11] 林连美, 杨会生, 郑启艳, 等. 中药联合 HAART 治疗 HIV/AIDS 随机对照试验的 Meta 分析 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 3056-3059.
- [12] 王海坤, 吴娜, 李存明, 等. 口服淫羊藿类中成药治疗绝经后骨质疏松的贝叶斯网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6309-6322.
- [13] 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]. 中华传染病杂志, 2021, 39(12): 715-735.
- [14] Cumpston M, Li T J, Page M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: A new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10: ED000142.
- [15] 吴李征, 柯妍, 黄磊, 等. 活血化瘀类口服中成药治疗子宫内膜异位症的网状 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 3073-3087.
- [16] 马伯艳, 符林春, 蔡卫平, 等. 艾可清胶囊联合高效抗病毒逆转录酶治疗艾滋病临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(6): 466-470.
- [17] 李钱锋, 符林春, 谭行华, 等. 艾可清连续治疗 24 个月 HIV 感染者的疗效分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(10): 966-969.
- [18] 岑玉文, 符林春, 蔡卫平, 等. 艾可清胶囊联合高效抗逆转录病毒治疗 AIDS 患者 23 例 [A] // 全国第 2 届中西医结合传染病学术会议暨国家中医药管理局第 1 届传染病协作组会议论文汇编 [C]. 北京: 国家中医药管理局第 1 届传染病协作组, 2008: 138-141.
- [19] 吴广伟, 朱克武, 李茂清, 等. 温脾补肾法联合高效抗逆转录病毒治疗对 HIV/AIDS 患者免疫功能影响的研究 [J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(13): 1874-1878.
- [20] 李钱锋. 艾可清颗粒联合 HAART 连续治疗 HIV 感染者 9 个月的临床分析 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [21] 王晓玉. 基于 ADAM17 探讨艾可清对 HAART 后炎的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [22] 李娜, 陈均, 吴薇, 等. 中医药配合 HAART 对 HIV/AIDS 患者 CD4⁺T 细胞及病毒载量影响的研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39(3): 70-73.
- [23] 余曼, 张毅, 彭鑫, 等. 中成药联合抗病毒药物治疗 HIV/AIDS 患者的不良反应及临床疗效分析 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 2962-2964.
- [24] 苏琛, 彭鑫, 胡增, 等. 中药联合含依非韦伦的 HAART 方案对 HIV/AIDS 病人的中枢神经系统不良反应及疗效分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(9): 899-901.
- [25] 苏琛, 彭鑫, 张毅. 中药联合 HAART 药物治疗艾滋病的安全性观察分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(5): 440-443.
- [26] 毛健, 王军文, 陈蕾, 等. 艾复康胶囊对减轻热毒内蕴证 HIV/AIDS 患者 HAART 疗法毒副作用的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(24): 70-72.
- [27] 林丹聚. 艾复康胶囊联合 HAART 治疗艾滋病临床研究 [J]. 新中医, 2021, 53(18): 95-98.
- [28] 李璇, 苏齐鉴, 李益忠, 等. 参灵扶正胶囊联合高效抗逆转录病毒治疗艾滋病病毒感染者或艾滋病患者 60 例 [J]. 中医杂志, 2013, 54(19): 1653-1656.
- [29] 罗龙江. 健脾祛湿法对 HIV/AIDS 患者外周血 CD4⁺T 细胞活化分子 CD25⁺、CD127⁺表达的影响 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [30] 高海滨. 参灵扶正胶囊联合 HAART 对 HIV/AIDS 患者免疫功能及外周血 CD4⁺、CD8⁺T 细胞 HLA-DR 分子表达的影响 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [31] 王莉, 和丽生, 杨玉琪, 等. 康爱保生丸联合 HAART 治疗 404 例 IIB 期艾滋病患者: 随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(11): 1307-1311.
- [32] 张进宝. 康爱保生胶囊联合 HAART 治疗 60 例气阴两虚型艾滋病疗效观察 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2013.
- [33] 刘明, 余花, 孟伟民, 等. 抗艾扶正胶囊联合抗逆转录病毒 (HAART) 治疗青海地区艾滋病的临床疗效观察 [J]. 青海医药杂志, 2013, 43(9): 66-70.
- [34] 马英莲. 中药抗艾胶囊联合抗逆转录病毒药物治疗艾滋病临床分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(8): 151-152.
- [35] 张夏, 罗伟生, 唐宏亮, 等. 复方扶芳藤合剂联合 HAART 治疗 HIV/AIDS 气虚血瘀证临床研究 [J]. 河南中医, 2019, 39(11): 1729-1732.
- [36] 褚传凤, 罗伟生, 何天富, 等. 复方扶芳藤合剂联合 HAART 治疗 HIV/AIDS 疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 964-966.
- [37] 孙续禄, 马骁, 敬小莉, 等. 芪灵汤联合高效抗逆转录病毒疗法对 HIV/AIDS 炎症因子和免疫功能的影响研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7): 1756-1759.
- [38] 吴新娟, 许文芳, 吴勇. 芪灵汤联合高效抗逆转录病毒治疗艾滋病的临床观察 [J]. 浙江临床医学, 2014(10): 1578-1579.
- [39] 文彬, 李秀娟, 周小潇, 等. 中药清毒胶囊配合 HAART 80 例老年 HIV/AIDS 病人的临床观察 [J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(12): 1086-1088.
- [40] 吴万锋, 王云云, 张晋波. 清毒胶囊联合高效抗反转录

- 病毒疗法对艾滋病患者免疫指标及生存质量的影响 [J]. 基层医学论坛, 2021, 25(7): 982-984.
- [41] 金燕. 艾灵颗粒对 HAART 增效作用的临床研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2007.
- [42] 危剑安, 宋春鑫, 金燕, 等. 艾灵颗粒与 HAART 协同治疗艾滋病的临床疗效研究 [A] // 中医药中青年科技创新与成果展示论坛论文集 [C]. 重庆: 中华中医药学会, 2009: 168-172.
- [43] 刘婧. 艾灵颗粒协同 HAART 治疗气虚血瘀型艾滋病患者的长期临床研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2008.
- [44] 王琪, 王建成, 潘蓓, 等. 网状 Meta 分析证据质量分级: GRADE 方法学前沿与进展 [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(8): 979-985.
- [45] 曾宪涛, 冷卫东, 李胜, 等. 如何正确理解及使用 GRADE 系统 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 985-990.
- [46] Li X L, Wu T, Jiang Y J, *et al.* Plasma metabolic changes in Chinese HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir based treatment: Implications for HIV precision therapy [J]. *Cytokine*, 2018, 110: 204-212.
- [47] Andersson G Z, Reinius M, Eriksson L E, *et al.* Stigma reduction interventions in people living with HIV to improve health-related quality of life [J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(2): e129-e140.
- [48] 纪少秀, 文莉, 郑燕凤, 等. 艾滋病免疫重建不全的中医药研究进展 [J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(5): 553-556.
- [49] 孙田烨, 王新志, 史梦龙, 等. 口服中成药联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗卒中后抑郁有效性与安全性的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6291-6308.
- [50] Cao D C, Khanal S, Wang L, *et al.* A matter of life or death: Productively infected and bystander CD4 T cells in early HIV infection [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 626431.
- [51] 梁春晓, 王珊珊, 陈淑静, 等. 虎杖化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1264-1276.
- [52] Lin H W, Sun M X, Wang Y H, *et al.* Anti-HIV activities of the compounds isolated from *Polygonum cuspidatum* and *Polygonum multiflorum* [J]. *Planta Med*, 2010, 76(9): 889-892.
- [53] 王小利, 胡秦, 刘伟, 等. 虎杖靶向富集活性组分抗 HIV-1 活性研究 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 717-725.
- [54] 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.

[责任编辑 潘明佳]