

精元康胶囊对不同治疗方案的 116 例 HIV/AIDS 患者白细胞水平影响的随机对照研究

蒋士卿^{1*}, 孙宏新², 徐英敏¹, 裴俊文³, 王红玲¹

(1. 河南中医学院, 郑州 450008; 2. 河南省中医院, 郑州 450002; 3. 河南省肿瘤医院, 郑州 450008)

[摘要] 目的:观察精元康胶囊对艾滋病外周血象低下的治疗效果。方法:选用中药制剂精元康胶囊+利可君片模拟剂与 HAART 疗法同时服用组患者 58 例,并与西药利可君片+精元康胶囊模拟剂与 HAART 疗法同时服用患者 58 例,采用随机、双盲、双模拟剂的临床试验方法,均系统服药 6 个月,定期检测患者外周血象,以观察精元康胶囊对艾滋病不同程度的白细胞低下的治疗效果。结果:精元康胶囊治疗艾滋病外周血象低下效果良好,服用含齐多夫定(AZT)HAART 方案的患者与服用不含齐多夫定(AZT)的 HAART 方案者比较,均显示出提升白细胞作用。精元康胶囊临床安全有效,治疗中及后期随访均未观察到本制剂引起的毒副作用和不良反应。结论:精元康胶囊可有效治疗艾滋病患者外周血象低下。

[关键词] HIV/AIDS; 中医药治疗; 随机对照; 双盲法; 双模拟; 临床研究

[中图分类号] R285.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)14-0201-04

Randomized Double-blind Trials of Jingyuankang Capsule on Peripheral Blood Leukocyte in HIV/AIDS Cases

JIANG Shi-qing^{1*}, SUN Hong-xin², XU Ying-min¹, PEI Jun-wen³, WANG Hong-ling¹

(1. Henan College of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China; 2. Henan Hospital of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; 3. Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450008, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the the therapeutic effect on peripheral blood leukocyte reduction of AIDS by Jingyuankang Capsule. **Method:** 116 cases of HIV/AIDS patients were divided into two groups: 58 cases in the treatment were treated by Jingyuankang Capsule and likejun mimic tablet with HAART therapy, and the other 58 cases in the control by likejun tablet and mimic Jingyuankang Capsules with HAART. The design was a randomized double-blind research, and 6 months as a course. Peripheral blood leukocytes were monitored for these cases. **Result:** Jingyuankang Capsule treatment for AIDS showed good effect, whether they had taken with AZT (HAART) or not. HAART scheme showed that it could improve peripheral blood leukocytes. Jingyuankang Capsule appeared safe and effective. Through clinical investigation and follow-up the capsule showed no toxicity and adverse reaction. **Conclusion:** Jingyuankang Capsules can effectively treat AIDS patients with reduction in peripheral blood leukocyte.

[Key words] HIV/AIDS; treatment by Chinese medicine; randomized double-blind; clinical research

目前,我国所用 HAART 药物均为国外早期研

发药物的仿制品,毒副作用大,其中以骨髓抑制致外周血象低下等为主要表现,使患者依从性差,常因难以耐受毒副反应而停药,严重影响了救治效果。当前国内外市场均未见到专门针对艾滋病外周血象降低的药物,因此,研制用于防治艾滋病外周血象降低的药物,具有极为重要的意义。

我们在前期研究基础上^[1],于 2006 年 1 月~

[收稿日期] 2004-12-27

[基金项目] 国家科技部“十五”科技攻关计划(2004BA719A09-0203)

[通讯作者] * 蒋士卿,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事中医药防治艾滋病、恶性肿瘤的临床、科研及教学研究, Tel: 13607640006; 0371-60570006, E-mail: jiangshiqing66@sina.com

2007 年 6 月,采用对癌症放化疗致骨髓抑制具有明显治疗效果的正规院内制剂—精元康胶囊,在河南省艾滋病示范区内选取 116 例患者,采用随机、双盲、双模拟剂的临床试验方法(RCT),观察了中药制剂对艾滋病外周血不同程度的白细胞水平的治疗效果,取得了较好疗效。

1 一般资料

患者均来源于河南省艾滋病示范区—上蔡县的艾滋病患者。入组 116 例艾滋病患者均符合卫生部颁《HIV / AIDS 的诊断标准和处理原则》,所有患者均于 2003 年河南省高危人群艾滋病普查时确诊,感染途径多数为 1989 年~1994 年有偿供血感染。经河南省中医药防治艾滋病专家组及当地医师共同筛选,患者自愿参与本临床试验(均签署知情同意书),初诊时随机分入两组中。在全部病例中,治疗组 58 例,平均年龄 42.39 岁,最小 26 岁,最大 62 岁。对照组 58 例中,平均年龄 43.63 岁,最小 29 岁,最大 62 岁。男女比例为 1:2 左右,以女性为多。两组患者入组前均已开始服用 HAART 药物,服药时间最长者为 36 个月,最短时间为 4 个月。

两组患者在症状、体征积分、外周血象、卡氏评分、体重、CD4+ 等方面均衡,具有可比性。

2 研究方法

本课题选用纯中药制剂精元康胶囊+利可君片模拟剂与 HAART 疗法同时服用,并与西药利可君片+精元康胶囊模拟剂与 HAART 疗法同时服用者进行对比观察,随机分组,每组各 58 例,采用同期平行对照、双盲、双模拟的方法进行研究。

2.1 诊断标准

2.1.1 HIV/AIDS 诊断标准 依卫生部颁《HIV/AIDS 的诊断标准和处理原则》^[2]。

2.1.2 HAART 药物毒副反应的分级标准 参照 WHO 颁《抗癌药毒副反应的分度标准》^[3]。

2.1.3 白细胞减少症西医诊断标准 参考张之南主编《血液病诊断标准及疗效标准》^[4]。

2.1.4 中医证候诊断标准 依郑筱萸主编《中药新药临床研究指导原则》^[5]。[脾肾两虚证]。

主症:神疲乏力,纳呆食少,头晕目眩,腹胀腹泻,夜尿频数。

次症:畏寒肢冷,腰膝酸软,面色萎黄,性欲减退,月经量少色淡,舌质淡,舌体胖有齿痕,苔薄白,脉沉细。

2.1.5 症状体征分级量化标准 参照郑筱萸主编《中药新药临床研究指导原则》^[5]和国家中医药管理局颁《5 省艾滋病中医药临床治疗技术方案(试行)》^[6]拟定。

2.1.6 生活质量分级量化标准 卡诺夫斯基积分表,引自孙燕主编《内科肿瘤学》^[7]。

2.2 病例纳入标准 ①符合 AIDS/HIV 西医诊断标准;服用 HAART 疗法药物。②外周血 WBC $< 4.0 \times 10^9/L$ (但 $\geq 1.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9/L$);或/和男 Hb $< 120 g/L$ (但 $\geq 80 g/L$),女 Hb $< 100 g/L$ (但 $\geq 65 g/L$);或/和 PLT $< 100 \times 10^9/L$ (但 $\geq 50 \times 10^9/L$)。③符合中医脾肾两虚证诊断标准者。④年龄 ≥ 18 岁, ≤ 65 岁,预计能存活 6 个月者。⑤卡氏积分 ≥ 60 分。⑥已签知情同意书者。

2.3 病例排除标准 ①严重心(心功能 III/IV 级)、肝(ALT $\geq 200 u \cdot L^{-1}$)、肾疾患及血液病患者。②不符合病例纳入标准。③严重精神病或痴呆患者。④连续服药不足 6 个月者。⑤恶性肿瘤患者。⑥合并某种或多种活动性机会性感染者,如 PCP、带状疱疹、肺结核等。⑦全身症状严重者,如生活完全不能自理,昏厥或昏迷,癫痫发作样头痛,恶液质者。⑧长期酗酒且不能终止者。⑨孕妇或哺乳期妇女。

2.4 脱落标准 ①病人自动退出试验。②用药期间出现与用药密切相关明显不良反应者。③试验过程中出现严重的其他并发疾病者。

2.5 剔除标准 ①患者未按规定服药,或未按时来复诊。②患者依从性差,加服其他功能相似药物,无法判定疗效者。③最终诊断不符合纳入标准者(纳入后发现不符合纳入标准者)。

2.6 治疗方法

2.6.1 分组治疗

治疗组 ①HAART 疗法:齐多夫定(AZT)300 mg, bid. 口服;DDI:体重 $\geq 60 kg$ 者,250 mg, bid. 口服; $< 60 kg$ 者,167 mg, bid, 口服。NVP:200 mg, qd (14 d 后改为 bid)(注:WBC $< 2.0 \times 10^9/L$, Hb $< 90g/L$ 者,将 AZT 易为 D4T。)②精元康胶囊:5 粒,日 3 次,口服;利可君片模拟剂 2 片,日 3 次,口服。

对照组 ①HAART 疗法 同 1.1。②利可君片 2 片(20 mg), tid, 口服;精元康胶囊模拟剂 5 粒, tid, 口服。3 个月为 1 疗程,共计 2 个疗程,用药时间为 6 个月。

2.6.2 合并用药 ①合并轻微机会性感染者,按有

关规则执行,但应避免使用影响外周血象的药物;②并发其他疾病者,按医疗常规执行;③禁用其他可能影响外周血象的药物。

2.7 检测观察指标

外周血常规(含白细胞、粒细胞、淋巴细胞、血红蛋白、血小板、红细胞),每 15 d 检查 1 次。

2.8 疗效评价标准

根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]和国家中医药管理局《5 省中医药治疗艾滋病临床技术方案(试行)》^[6]拟定。

白细胞低下疗效判定标准 显效:连续 2 次查白细胞计数及分类恢复正常($\geq 4.0 \times 10^9/L$),并持续 2 周以上;有效:白细胞计数较治疗前提高 100%,或上升至 $3.0 \times 10^9/L$ 以上,且粒细胞计数 $> 1.5 \times 10^9/L$,并多次连续检查,维持 2 周以上;无效:经充分治疗后,白细胞无明显增高。

2.9 不良事件的观察

在观察疗效的同时,密切注意观察不良事件或未预料到的毒副作用(包括症状、体征、实验室检查),无论其与试验用药是否相关,均应详细记录,并分析原因,作出判断,要追踪观察和记录。发现不良事件时,观察医师可根据病情决定是否中止观察。

2.10 统计学方法

采用 SPSS13.0 进行统计分析。均采用双侧检验,分类变量采用频数(构成比)进行秩和检验。 P 值 ≤ 0.05 被认为差别有统计意义。

2.11 盲法的要求及设计

采用随机、双盲、模拟剂平行对照的方法。两者外包装完全一致,随机编号为 1,2 组。所有研究药品均附 1 份相应编号的应急信件,其中标明真实的药名和编码,信封存放在试验负责人处,以便应急时查看核对。试验时按患者纳入观察时间先后顺序和药物编号发药。研究结束,数据经专业统计人士统计分析后揭盲,进行疗效比较。

3 结果

经过 6 个月的系统观察,116 例患者中死亡 0 例,脱落 1 例(占总例数的 0.8%),两组患者外周血象均有不同程度的改善,因为入组患者选用 HAART 治疗方案有两种,其中含 AZT 的方案对外周血象抑制的作用比不含 AZT 的治疗方案明显严重,所以我们在两组总体比较的基础上,又细分为服用含 AZT HAART 方案的患者组与服用不含 AZT 的 HAART

方案者进一步加以比较。

3.1 两组患者治疗前后外周血象变化比较

治疗组 57 例中,显效 35 例,有效 19 例,无效 3 例,有效率 94.7%;对照组 58 例中,显效 28 例,有效 20 例,无效 10 例,有效率 82.8%。两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 WBC 变化比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
观察	57	35	19	3	94.7 ¹⁾
对照	58	26	22	10	82.8

注:与对照组相比¹⁾ $P < 0.05$ (表 2~3 同)。

3.2 服用含 AZT HAART 方案的患者与不含 AZT 的治疗方案者治疗前后比较

两组患者治疗前后 WBC 均有不同程度的增加。服用含 AZT HAART 方案的治疗组 37 例患者中,显效 24 例,有效 12 例,无效 1 例,有效率为 98.2%;对照组 35 例患者中,显效 15 例,有效 13 例,无效 7 例,有效率为 86.2%。两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。见表 2。

服用不含 AZT HAART 方案的观察组 20 例患者中,显效 11 例,有效 7 例,无效 2 例,有效率为 90.0%;对照组 23 例患者中,显效 13 例,有效 7 例,无效 3 例,有效率为 87.0%。两组比较,差异无显著性意义,见表 3。

表 2 含 AZT 方案患者治疗前后 WBC 变化比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
观察	37	24	12	1	98.2 ¹⁾
对照	35	14	14	7	86.2

表 3 不含 AZT 方案患者治疗前后 WBC 变化比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
观察	20	11	7	2	90.0
对照	23	13	7	3	87.0

精元康胶囊临床安全有效,治疗中及后期随访均未观察到本制剂引起的毒副作用和不良反应。

精元康胶囊可显著提高艾滋病及 HAART 疗法致外周血象低下患者外周血白细胞水平,其疗效优于利可君片。

服用含 AZT HAART 方案的患者与服用不含 AZT 的 HAART 方案者比较,均显示出提升白细胞作用,其中含 AZT HAART 方案治疗组效果优于对照组($P < 0.05$),显示精元康胶囊疗效优于利可君片;不含 AZT HAART 方案治疗组效果与对照组相

(下转第 206 页)

水不能上承;脾胃虚弱,肾阳虚衰,痰湿内生,而脾虚不能分清降浊,痰湿循经上行于面,面部失其气血荣养,色泽晦暗。治疗上以祛风、补肾、培土、疏肝、活血为原则。西医认为内分泌的功能紊乱是产生黄褐斑的直接原因。

针刺局部腧穴可疏通面部经络,调和气血,促进病变部位的血液循环,改善组织代谢。脾胃为后天之本,气血生化之源,故取脾经之血海,具有调血气,理血室的功效;肺俞应肺,肺主气,与血海共行补气调血之功;曲池、足三里二穴合用共奏行气活血之效;三阴交能通调三阴肝、脾、肾之功能。同时,由于十二经脉都直接或间接地联系于面部,故针刺局部穴位,也可达到调整整体经气,化瘀通络,消除褐斑之功。督脉为“阳脉之海”,走罐于督脉,能振奋阳气,除湿化浊,消斑除翳。膀胱经属太阳经,太阳主一身之表,五脏六腑的经气均在背部输注于膀胱经,故膀胱经走罐能疏通五脏六腑经气,调整皮肤气血,调理肝肾、调节内分泌的功能,减少黑色素的分泌。走罐疗法的机械刺激,可通过皮肤感受器和血管感受器的反射途径传到中枢神经系统,调节兴奋与抑制过程,使之趋于平衡,加强了对身体各部分的调节功能,使患部皮肤相应的组织代谢旺盛,吞噬作用增

强,改善皮肤的呼吸和营养,有利于汗腺和皮脂腺的分泌,排出有害物质,使褐斑变淡消失。中药选用疏肝理气,活血化湿之剂调理五脏六腑功能,针药配合,共奏疏通经络、活血祛瘀之效,使脉络通畅,气血上承于面,色斑消退。

针药结合可调节脑垂体及子宫、内分泌的功能,调理脏腑,疏通经络、活血化瘀、调养气血,起到消除褐斑、抑制黑斑形成的作用。使腠理得养,瘀祛新生,肤色光亮润泽。笔者的观察结果,有效率为 96.7%,明显优于对照组 ($P < 0.05$),且无副作用,是一种安全方便、疗效显著的治疗方法。

[参考文献]

- [1] Candance K, Christopher E M, Lawrence J, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. Arch Dermatol, 1994, 130:727.
- [2] 漆军. 黄褐斑的分类及治疗. 国外医学·皮肤性病学分册, 1996, 22:288.
- [3] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 黄褐斑临床诊断和疗效标准[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2004, 18(5):278.

[责任编辑 何伟]

(上接第 203 页)

当,差异无显著性意义,显示精元康胶囊疗效与利可君片相当。

4 讨论

既往类似研究均停止放疗后再用药观察。由于艾滋病的特殊性,无法脱离 HAART 疗法,只能将精元康胶囊与 HAART 疗法同时应用。结果表明,这样做是切实可行的,更能体现出中医药的优势。

肿瘤放疗致外周血象低下多为粒细胞下降,而艾滋病患者本身淋巴细胞也低,即使不用 HAART 疗法,白细胞总数也低下。而不含 AZT 的治疗方案对外周血象的抑制作用较弱,其白细胞低下原因更可能是艾滋病本身导致,因此,中药治疗的难度更大。本课题提示精元康胶囊对艾滋病外周血象的抑制也具有良好的保护作用。这是一个好的苗头,有待于进一步深入研究。

本研究观察 6 个月,由于时间延长,观察难度更大,对患者依从性教育的力度大大增加。

研究结果表明,精元康胶囊具有疗效确切、药源

丰富、毒副作用小、价格低廉、服用方便等特点,对解决 HIV/AIDS 患者的长期用药,改善艾滋病患者的外周血象,降低 HAART 疗法的毒副作用,保证治疗的顺利进行,将起到较好的效果,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 蒋士卿,董少群,杨新宽. 精元康胶囊联合 HAART 疗法治疗 HIV / AIDS32 例临床观察[J]. 光明中医, 2006, 21(8):封三.
- [2] 中华人民共和国卫生部. HIV/AIDS 的诊断标准和处理原则[GB 16000—1995].
- [3] 周宜强. 实用中医肿瘤学[M]. 北京:中医古籍出版社, 2005:559.
- [4] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 2 版,天津:天津科学技术出版社,1998:162.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:173.
- [6] 国家中医药管理局. 5 省中医药治疗艾滋病项目临床技术培训资料[C]. 2004:1.
- [7] 孙燕. 肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005.

[责任编辑 何伟]