

# 鳖甲煎丸治疗获得性免疫缺陷综合征药物性肝损伤可行性分析

郭娅娅<sup>1</sup>, 徐立然<sup>2</sup>, 邱荃<sup>1</sup>, 李亮平<sup>2</sup>, 宁夕元<sup>2</sup>, 马秀霞<sup>2</sup>

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

**[摘要]** 获得性免疫缺陷综合征 (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 是感染人类免疫病毒缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 引起的传染性疾病。目前, 西药并未有确切有效的治疗 HIV/AIDS 药物性肝损伤的药物, 中医药治疗 HIV/AIDS 药物性肝损伤具有一定疗效, 但缺乏多中心、大数据的中医辨证治疗临床观察研究及从分子生物学角度出发的基础研究<sup>①</sup>。近年来, 随着研究者们对 HIV/AIDS 药物性肝损伤的关注越来越多, 大规模 AIDS 合并肝损伤的临床实验研究也随之增加, 中医药治疗研究有更积极的意义。

**[关键词]** 获得性免疫缺陷综合征 (AIDS); HIV/AIDS 药物性肝损伤; 综述

**[中图分类号]** R512.91 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 02-0056-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2019.02.016

## Feasibility Analysis on Biejia Decocted Pills for Drug-induced Liver Injury Caused by Acquired Immunodeficiency Syndrome

GUO Yaya, XU Liran, QIU Quan, LI Liangping, NING Xiyuan, MA Xiuxia

**Abstract:** Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is an infectious disease induced by the infection of human immunodeficiency virus (HIV). At present, there is no definitely effective western medicine for liver injury. Chinese medicine has certain curative effect in treating drug-induced liver injury caused by AIDS, while multicenter clinical observation study of Chinese medicine based on syndrome differentiation and treatment with huge data and basic research which starts from the aspect of molecular biology are inadequate. In recent years, with the increasing concern of researchers on drug-induced liver injury caused by AIDS, large-scaled clinical experimental study becomes greater in number, so the treatment of Chinese medicine has more significance in the research.

**Keywords:** Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); Drug-induced liver injury caused by AIDS; Review

获得性免疫缺陷综合征 (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 是由于人感染了人类免疫病毒缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV) 引起的传染病。患者感染 HIV 后, 在潜伏期无明显症状, 但人体免疫系统会逐渐遭到不同程度的破坏, 到发病期后各种机会性感染相继而来, 直至死亡, 目前医学专家尚无可以根治的疗法。HIV/AIDS 药物性肝损伤问题日益严重, 但其发病机制尚不明确, 包括直接药毒性、线粒体毒性和过敏反应及其他致病途径<sup>②</sup>。对于 HIV/AIDS 药物性肝损伤这个领域而言, 各类临床问题日渐凸出, 但都未有较好的解决办法, 从无症状期 CD4 $\leq$ 350 上调到 CD4 $\leq$ 500 就开始考虑治疗这个建议来看, 早期开始服用抗病毒药物基本已经成为共识<sup>③</sup>。但是随着用药范围扩大与用量增加, AIDS 合并肝损伤问题越来越频繁, 有资料显示多达

30% 的 AIDS 患者出现严重的肝损伤<sup>④</sup>, 因肝损伤停药率为 31.8%<sup>⑤</sup>。肝损伤导致 AIDS 患者住院次数逐年递增, 治疗费用更是日渐增加, 对 HIV/AIDS 药物性肝损伤而言, 其西医治疗手段仅限于高效抗逆转录病毒 (Highly active antiretroviral therapy, HAART) 治疗, 而中医药手段正逐渐显露其本身的优势。《金匱要略》曾记载治疗疟母的虐母煎, 又称鳖甲煎丸, 对于治疗虐母结于胁下, 腹中症瘕等相关症状, 临床经验性使用的效果尤其显著。因此笔者探讨分析鳖甲煎丸对于治疗 HIV/AIDS 药物性肝损伤的相关临床机制, 以及此方对 AIDS 患者免疫重建的积极意义。

### 1 HIV/AIDS 药物性肝损伤相关研究

治疗 AIDS 的手段多以抗病毒以及免疫类药物为主, 但抗病毒药物在抑制相应病毒的同时, 杀死了大量免疫细胞, 造成

**[收稿日期]** 2018-07-02

**[基金项目]** 国家十三五科技重大专项项目 (2017ZX10205502); 国家自然科学基金项目 (U1604287); 国家中医药管理局中医药行业专项项目 (201507005); 国家中医药管理局基地业务专项项目 (JDZX2015161); 河南省中医管理局中医药科学研究专项项目 (2014ZY01007); 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项项目 (JDZX2015163)

**[作者简介]** 郭娅娅 (1993-), 女, 医师, 研究方向: 中医内科感染。

**[通信作者]** 徐立然, E-mail: 1303827181@qq.com。

多器官组织损伤。如抗病毒药物奈韦拉平,最常引起药物性肝损伤,导致部分患者耐受性下降,因停药引起耐药几率升高,甚至可致部分患者出现肝衰竭而危及生命。大多数肝损伤发生在服药的前6周,提示可能与CD4细胞介导的超敏反应导致的肝细胞损伤有关。目前文献报道奈韦拉平引起的3级以上肝损伤发生率为4%~18%不等<sup>[6]</sup>,患者服用此类药物后,将出现不同程度的肝损害<sup>[7]</sup>。HAART治疗是治疗AIDS的主要手段,根据王霖等<sup>[8]</sup>关于AIDS相关药物肝损伤的实验结果,HAART的抗病毒治疗所造成的药物性肝损伤,以 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)、谷草氨转酶(AST)、丙氨酸转移酶(ALT)升高为主,其中 $\gamma$ -GT升高最为显著。AST、ALT存在于体内许多器官,以肝脏中浓度最高,是反映肝细胞损害的敏感指标,血清中 $\gamma$ -GT主要来自于肝脏和胆管,许多病例中 $\gamma$ -GT孤立性增高,提示HAART治疗对于胆管上皮细胞的损害远大于肝细胞。

在AIDS临床治疗方面,由于其抗病毒治疗手段的药物性损伤越来越多的呈现在患者和研究者面前,导致了大约25%的HIV患者因为药物毒副作用在接受HARRT 1年内即停止治疗。大约相同数字的患者由于担心药物副作用而不接受这些药物的推荐剂量<sup>[9]</sup>。但是就目前AIDS治疗领域而言,奈韦拉平等抗病毒药物仍是作为抗AIDS中的一线药物,而且国家免费发放给患者,价格也相对便宜,是大多患者的第一选择。但长久服用又易造成耐药性,对于个别先天性免疫功能较差的患者,甚至危及生命。因此,如何有效的避免或减少其引发的药物性肝损伤具有重要的临床意义<sup>[10]</sup>。西医临床治疗其药物性损伤,一般多采用双环醇治疗肝损伤,其对肝细胞线粒体损伤有一定的保护作用,可以抵抗正常细胞凋亡及DNA降解<sup>[11]</sup>,同时双环醇能促进肝蛋白质合成来促进肝细胞修复,也能抗炎损伤,阻抑肝纤维化进展。但据临床观察,长期服用双环醇、门冬氨酸钾镁等保肝降酶药物,会使患者经常出现头晕、呕吐、腹泻等症状,再次造成患者的消化系统,内分泌系统紊乱。最主要的是长期的抗病毒治疗不能只依赖降酶药物,双环醇等药物的保肝作用有限,不能有效阻止肝功能衰竭的进展<sup>[12]</sup>。

## 2 中医药对HIV/AIDS药物性肝损伤的影响

近年来,AIDS患者药物性器官损伤日渐引起各界专家医生的重视,其中以河南中医药大学第一附属医院的研究为此领域的先行者,尤其是在HARRT抗病毒治疗以及长期服用药物造成的HIV/AIDS患者的药物性损伤,及其免疫重建方面,有着领先国际的研究成果。根据熊卫标等<sup>[13]</sup>关于中西医结合治疗AIDS抗病毒治疗后肝损伤疗效的观察,3组对照试验的临床研究显示,A组予复方甘草酸苷胶囊口服,B组予黄连温胆汤加减,C组予复方甘草酸苷胶囊和黄连温胆汤加减联合,结果C组的有效率达90%,A、B组有效率则分别为65%、70%。在针对治疗AIDS药物性肝损伤方面,中医药有巨大的优势,但其研究较少。

### 2.1 肝主疏泄对于AIDS患者的病理影响 《灵枢·本神》曰:

“肝气虚则恐,实则怒。”肝主疏泄功能若正常运行,则人体气机调畅,气血和调,心情舒畅,既无亢奋,也无抑郁;如若其疏泄失司,肝气郁结,则心情抑郁,悲忧善虑;若郁而化火,肝气上逆,则易怒烦躁,激动亢奋,故情志的异常与肝气的疏泄功能有密切关系<sup>[14]</sup>。早在1988年日本医学介绍的AIDS肝细胞的电镜研究中就发现,长期使用HAART治疗的患者,损伤性的肝细胞指数更高<sup>[15]</sup>。而从症状角度进一步探讨,HIV/AIDS患者本身便具有深度的焦虑症或处在情绪烦躁、恐慌、悲观、绝望、孤僻的状态中,肝性条达,若其长期处于情绪紧张、消极中,极易造成肝郁气滞,肝气不得舒展,久而成疾,可肝郁化火,肝气上逆,发为逍遥散证。李耀辉等<sup>[16]</sup>研究指出HIV可以直接或间接侵袭肝脏部分组织,同时又较易造成不同程度的机会性感染<sup>[17]</sup>,加上吸毒等原因感染的患者,他们对化学药物的不良反应,将会损害多器官组织,甚至造成相关基因的变化,继发各种肿瘤。因此,可造成肝脏肿大及肝损害,肝损害会导致肝门静脉血流速度降低<sup>[18]</sup>。

**2.2 鳖甲煎丸源流发展及应用** 本方载于《金匱要略》疟病篇,主治疟疾日久不愈,胁下症瘕之疟母。方剂以滋阴软坚之鳖甲与行气、活血、除湿化痰、补益类药物组成,体现了行气逐瘀,化痰软坚之法,成为消癥散结的名方。其气血津液并调,邪正兼顾的用药思路,对后世影响很大,大凡治疟母、癥瘕的方剂,多遵循本方的配伍思路。鳖甲煎丸历来多用于治疗肝性疾病,其历史沿革由来已久,各代医学先贤大多将其用于黄疸、疟疾、积聚、鼓胀、胁痛、瘰疬、癌病、瘦病等疾病。《幼科要略·疟》曾记载:“疟多用乌梅,以酸泄木安土之意。用常山、草果,乃劫其太阴之寒,以常山极走,使二邪不相并之谓。总之久疟气馁,凡壮胆气,皆可止疟,未必真有疟鬼。由疟邪既久,深入血分,或结疟母,鳖甲煎丸。设用煎方,活血通络可矣。”肝性属木,有条达,舒畅,升发之性,而鳖甲入肝络,驱逐逐邪,条达肝性,软坚散结,恢复肝脏生发条达之性,促进其生理功能的恢复以及患者全身免疫能力的提高,因脏腑十二经之气化,皆必藉肝胆之气以鼓舞,始能调畅而不病。鳖甲煎丸中含有的丹参、鳖甲,有保护肝功能的作用,能增加肝脏自身的免疫能力,桃仁则可改善肝脏表面微循环,促进肝循环血流通畅,并可改善胆汁分泌<sup>[19]</sup>。

**2.3 鳖甲煎丸用于治疗肝纤维化以及肝硬化的相关研究** 肝纤维化是肝脏受损时的1种病理反应基础,它的病理基础是以胶原为主的细胞外基质相对降解不足,或基质增多。而细胞凋亡本就是细胞主动新陈代谢的过程,也是清除过程,是1种自主性的生理或病理特殊信号。这种新陈代谢和清除的过程是1种动态平衡,在某种外界药物的刺激下,则处于失衡状态<sup>[20]</sup>。现如今对于肝纤维化仍无有效的治疗措施和药物。鳖甲煎丸的功效主要为养血补气、散结消癥,活血散瘀等,而肝纤维化属于中医范畴中的胁痛、积聚,其病因可分为外感湿热疫毒,饮酒过度,湿热羁留不退,而致气滞血瘀。正如《金匱翼·胁痛

统论·肝郁胁痛》云：“肝郁胁痛者，悲哀恼怒，郁伤肝气。”仲景所制鳖甲煎丸、大黄蛰虫丸至今仍为治疗积聚的常用方剂。近年来不少研究者对鳖甲煎丸治疗肝脏纤维化进行了大量的试验<sup>[2]</sup>。叶天士的《临证指南医案》中以“取虫蚁迅速飞走诸灵”，达到“松透病根的效果”，正是利用了虫类药通经活络，祛邪消癥的特点，用来治疗各种久病顽疾，如胃痛、疝、痹、癥瘕、积聚、疔母、疮厥等<sup>[23]</sup>。且叶天士也明确指出鳖甲可直达病之所在，消癥除积。如今鳖甲煎丸在临床上应用十分广泛，进一步研究发现鳖甲煎丸可以大大减轻肝脏的炎症反应，改善肝功能，甚至可使肝脏的形态得到相应的改善，延缓患者肝硬化进程，进而阻止病情的进一步发展<sup>[24]</sup>。现代医家对此方的研究集中在抗肝纤维化方面，从现代科学的角度佐证鳖甲煎丸在抗肝纤维化方面具有较高的挖掘价值<sup>[25]</sup>。

### 3 小结

鳖甲煎丸治疗 HIV/AIDS 肝损伤无论是在此方单味药研究上，还是在复方疗效的临床表现上，相关研究均表明，鳖甲煎丸皆有抑制病毒复制，促进患者免疫重建的功效。近年来，中医药发展对提高 AIDS 病人的生活质量及延长生命有重要的价值，尤其是近 10 年各类缓解 AIDS 并发症的药物的研发与临床上中医特色治疗的应用，配合传统的西医抗病毒治疗，在一定程度上为发扬中医药文化事业做出了不可磨灭的贡献。

### [参考文献]

- [1] 杨君洋, 齐唐凯, 张仁芳, 等. 119 例艾滋病患者并发药物性肝损伤的临床特点及预后分析[J]. 临床肝胆杂志, 2017, 33(8): 1537-1542.
- [2] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2006, 24(2): 133-144.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011 版)[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(10): 634-635.
- [4] Moyle G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity[J]. Clin Ther, 2000, 22(8): 911-936.
- [5] 刘靖, 王林. 抗逆转录病毒药物的肝毒性[J]. 国外医学: 药学分册, 2005, 32(5): 335-336.
- [6] Wit FW, Weverling GI, Weel J, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy[J]. J Infect Dis, 2002, 86(1): 23-31.
- [7] 王爱霞. HIV/AIDS 诊断标准及处理原则[J]. 中国性病艾滋病防治, 1998, 4(2): 85-87.
- [8] 汪亚玲, 祁燕伟, 白劲松, 等. AIDS/HIV 药物性肝损伤的临床分析[J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(3): 129-132.
- [9] 李健. 抗艾滋病病毒药物的肝损伤[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2008, 17(8): 616-621.
- [10] 宋巍. 双环醇预防奈韦拉平致艾滋病患者药物性肝损伤的随机对照研究[J]. 中国实用医药, 2014, 9(35): 110-111.
- [11] 李燕. 双环醇片的药理研究和临床应用[J]. 传染病信息, 2002, 15(2): 60.
- [12] 李焯, 戴围炜, 李燕, 等. 双环醇对对乙酰氨基酚引起小鼠肝脏能量代谢和线粒体功能障碍的影响[J]. 药理学学报, 2001, 36(10): 723-726.
- [13] 熊卫标, 伍兰萼. 中西医结合治疗艾滋病抗病毒治疗后肝损伤疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(5): 59-60.
- [14] 邱荃, 徐立然, 李亮平, 等. 论肝主疏泄与艾滋病的关系[J]. 中医杂志, 2016, 57(15): 1271-1274.
- [15] 沈志平. 艾滋病肝细胞的电镜研究[J]. 日本医学介绍, 1988, 9(3): 142.
- [16] 李耀焯, 文乐敏, 杨升. 艾滋病肝脾肿大门静脉血流速度与 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数相关性的研究[J]. 中国社区医师, 2016, 32(27): 133-134.
- [17] Tshibwabwa ET, Mwaba P, Bogle-Taylor J, et al. Four-year study of abdominal ultrasound in 900 Central African adults with AIDS referred for diagnostic imaging[J]. Abdom Imaging, 2000, 25(3): 290-296.
- [18] 康文臻, 李媛, 庄严, 等. 87 例 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞低水平 AIDS 患者机会性感染临床分析[J]. 传染病信息, 2010, 23(6): 347-351.
- [19] 姚光弼. 临床肝脏病学[M]. 2 版. 上海: 上海科教出版社, 2011: 482-486.
- [20] Kerr JF, Wylie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. Br J Cancer, 1972, 26(4): 239-257.
- [21] 张国民, 王鑫, 赵新辉. 肝纤维化形成机制的研究进展[J]. 中国健康月刊, 2011, 30(8): 56-58.
- [22] 樊尔艳, 贺松其, 文彬, 等. 鳖甲煎丸对大鼠肝星状细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(8): 8-15.
- [23] 徐文洋, 鲁玉辉, 吴若云. 虫类药与肝纤维化证治研究[J]. 光明中医, 2016, 31(7): 1032-1034.
- [24] 缪京翔. 鳖甲煎丸治疗 24 例乙肝后肝纤维化疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(2): 29-30.
- [25] 李学斌. 利肝宁对肝纤维化大鼠血清 HA、PC-III、IV-C、LN 含量的影响[J]. 中国中医急症, 2003, 12(5): 453-454.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)