



# 唐草片与HAART联合使用及基础研究

---

邵宝平





# 唐草片简介

---

- “唐草片”是中国第一个、也是目前唯一一个获得中国国家食品药品监督管理局颁发新药证书，并获准上市的治疗艾滋病的纯中药制剂，具有自主知识产权。该产品的处方、工艺、功能主治等都已申请了中国专利、美国专利、韩国专利、欧洲专利等
- 功能主治：清热解毒、活血益气。用于艾滋病毒感染者以及艾滋病患者(CD<sub>4</sub>淋巴细胞在100-400个/mm<sup>3</sup>之间)，有提高CD<sub>4</sub>淋巴细胞计数作用，可改善乏力、脱发、食欲减退和腹泻等症状，改善活动功能状况。



# 唐草片的组成

- 唐草片由老鸛草、金银花、黄芪、柴胡、甘草、木棉花、鸡血藤、红花等**20**味药物组成，**6**阴药，**11**阳药，**3**味阴阳比较平衡的药物。通过这种搭配，除湿热，补气血，调整失衡的阴阳平衡。
- 艾滋病患者气阴两虚是其主要证候，
- **20**味药物的药性都比较平和，不含峻猛之药物，故适合较长期服用而不伤体。





# 中西药合用

---

- 中西药合用已经成为中国治疗艾滋病的专家共识，成为中国治疗艾滋病的中国方案。但基础研究和临床观察是联合用药的基本要求和用药依据。
- 我们通过唐草片与HAART的联合使用、药代动力学、对骨髓抑制的防治、对肝损伤及肠粘膜损伤的保护作用，回答联合用药的必要性和可行性。



# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

简介：

抗艾滋病中成药唐草片的临床应用及其作用机理研究（课题编号**12DZ1970300**）作为上海市科学技术委员会的研究课题。

其中子课题（**12DZ1970302**）由上海市公共卫生临床中心承担，2012年开展，于2015年结题。

通过临床观察与研究，确立唐草片与抗病毒药物联合用于临床治疗的方案，明确服药时机、方式、服用剂量、符合联合用药的病人特征、预期的治疗结果等。



# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

入组标准：

- 1. 确认HIV感染
- 2. 年龄18~60岁
- 3. 目前正采用高效抗反转录病毒治疗或在2周内开始HAART
- 4. 在入组前3个月内未使用其他中药治疗
- 5. 签署知情同意书，自愿加入本研究

# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

排除标准：

- 1. 孕妇、哺乳妇女
- 2. 伴有严重的心、肝、肾功能障碍及其他重要器官障碍者，患有严重神经或精神病疾
- 3. 活动性机会性感染以及不能按时服药者



# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

- 患者入组后每日服用唐草片3次，每次8片，与抗病毒药物间隔1 h以上。
- 患者每3月随访一次，记录不适症状及实验室检查。
- 症状主要包括皮肤改变（皮疹、皮肤瘙痒、皮肤干燥及脱发等）和胃肠道反应（食欲改变、恶心呕吐及腹泻等）以及乏力等。
- 实验室指标主要包括血液系统指标及肝肾功能指标，CD4细胞计数、定期的HIV病毒载量等。





# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

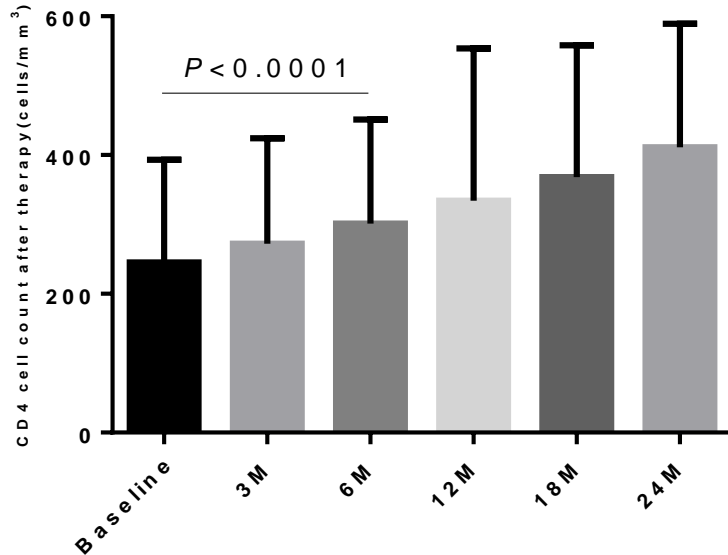
结果：

- 在项目开展过程中，对300余名患者进行筛选，最后有200余患者入组，因失联，退出等原因脱落部分研究对象后，本研究中西药联合用药入组人数157人，服药时间12个月的人数为117人，18个月人数为105人。对照组为同期在上海公卫进行HAART治疗的、未服用其他药物的患者，人数为69人。



# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

## 1.与HAART联用，唐草片可提高患者CD4细胞计数



患者CD4细胞计数在6个月后开始较联用前有显著增加，CD4细胞计数由245(143-393)cells/ml上升至301(165-450)cells/ml( $P < 0.0001$ )

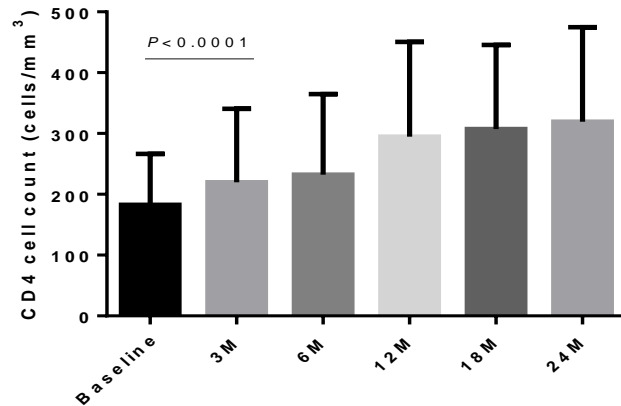
而后在每个随访时间点均逐渐增加

治疗1年后CD4细胞计数上升至334(211-551)，2年后升至368(214-556)。

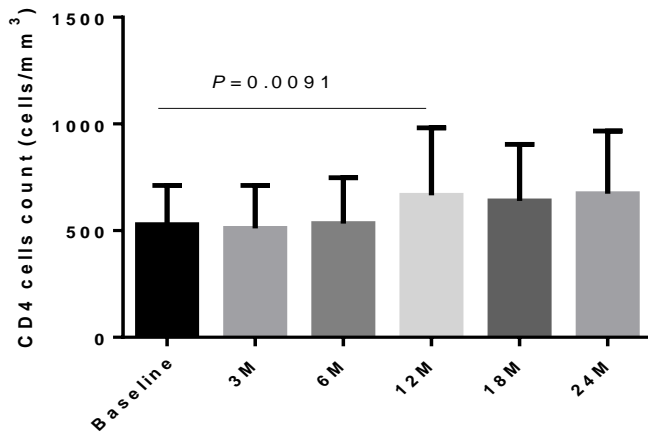


# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

## 2.对上述人群进行分层分析



对于入组时CD4细胞计数<350 cells/ml的患者统计发现，在进行联合治疗后3个月，CD4细胞计数即可显著增加。



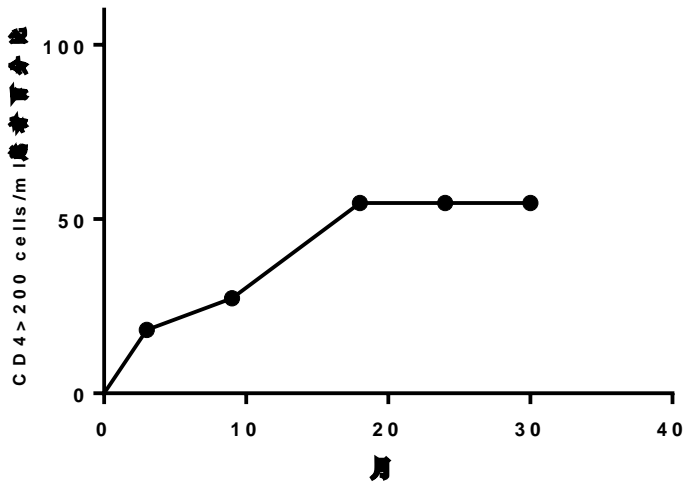
对于CD4细胞计数≥350 cells/ml的患者，需进行HAART联合唐草片治疗后满1年CD4细胞计数显著上升。

**结论：对于基础免疫低下者，疗效更加显著。**



# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

## 3. 唐草片可提高免疫重建不全患者CD4细胞计数



11例免疫重建困难患者（在经过抗病毒治疗1年以上，且达到病毒学抑制后，CD4细胞计数仍不能达到200以上）在HAART基础上加用唐草片，治疗18个月后，该人群的CD4细胞计数为213.5(134-249)cells/ml，与治疗前相比，有统计学意义(P=0.002)。

对于免疫重建不全患者可尝试使用唐草片辅助增加CD4细胞计数。但病例数较少，仍需扩大进一步研究。



# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

## 4.与HAART联用，唐草片可改善AIDS患者临床症状

HAART联合唐草片治疗患者临床积分变化

症状	积分均数		P值
	入组	治疗1年后	
纳差	0.62±0.15	0.000±0.000	<0.0001
乏力	0.98±0.19	0.000±0.000	<0.0001
腹泻	0.38±0.15	0.018±0.037	<0.0001
皮疹	0.45±0.17	0.000±0.000	<0.0001
脱发	0.29±0.14	0.000±0.000	<0.0001
体重减轻	0.073±0.07	0.018±0.037	<0.0001



# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

## 5.与HAART联用，唐草片不影响病毒抑制效果

唐草片和HAART联合的患者在治疗1年后，有5.04%(6/119)例患者的病毒载量高于检测下限。

同期治疗的45例单用HAART1年以上并行病毒载量检查的患者中，有4例(8.89%)未达到检测检测下限。

两组间无统计学差异( $P=0.464$ )。



# 唐草片与HAART合用治疗HIV/AIDS 的临床应用总结

结论：

- 唐草片不影响HIV感染者中HAART的效果；
- 可改善患者临床症状并可提高患者CD4细胞计数；
- 对于免疫重建不全的患者也可使用。





## 唐草片对肠膜的保护作用

---

- 艾滋病患者腹泻原因多样，但与HIV有关的是HIV对肠膜的损伤。唐草片对艾滋病患者的腹泻有比较好的治疗作用，那唐草片是否具有保护肠膜的作用？





# 唐草片对伊立替康小鼠毒性的作用

## 唐草片对伊立替康化疗小鼠迟发性腹泻的影响

分组	腹泻发生率 (%)		腹泻平均得分
	1分+2分+3分 (总)	3分 (重度)	
正常对照组	0	0	0
伊立替康组	52.50±11.50 <sup>a</sup>	37.78±10.78 <sup>a</sup>	1.15±0.19 <sup>a</sup>
低唐草片组	4.91±9.77 <sup>b</sup>	2.34±7.01 <sup>b</sup>	0.32±0.08 <sup>ab</sup>

注：<sup>a</sup>:与正常对照组比较， $P<0.05$ ；<sup>b</sup>:与伊立替康组比较， $P<0.05$ ；采集自相同条件下两次独立实验数据合并结果。腹泻发生率的比较采用卡方检验，腹泻得分的比较采用秩和检验



# 唐草片对伊立替康小鼠毒性的作用

## 唐草片对伊立替康化疗小鼠外周血细胞计数的影响

组别	白细胞 ( $\times 10^9/ml$ )	淋巴细胞 ( $\times 10^9/ml$ )	红细胞 ( $\times 10^{12}/ml$ )	血小板 ( $\times 10^9/ml$ )
正常对照组	2.77 $\pm$ 1.55	1.76 $\pm$ 1.02	12.74 $\pm$ 1.39	1 134.67 $\pm$ 339.80
伊立替康组	1.26 $\pm$ 0.46 <sup>a</sup>	1.05 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>	10.69 $\pm$ 1.81	1 315.78 $\pm$ 228.95
低唐草片组	2.11 $\pm$ 0.99 <sup>b</sup>	1.37 $\pm$ 0.82 <sup>b</sup>	10.33 $\pm$ 0.91	1 624.60 $\pm$ 165.43 <sup>b</sup>
高唐草片组	1.53 $\pm$ 0.77	0.96 $\pm$ 0.41	10.11 $\pm$ 2.02	1 426.33 $\pm$ 197.20

注：a: 与正常对照组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与伊立替康组比较,  $P < 0.05$



# 唐草片对伊立替康小鼠毒性的作用

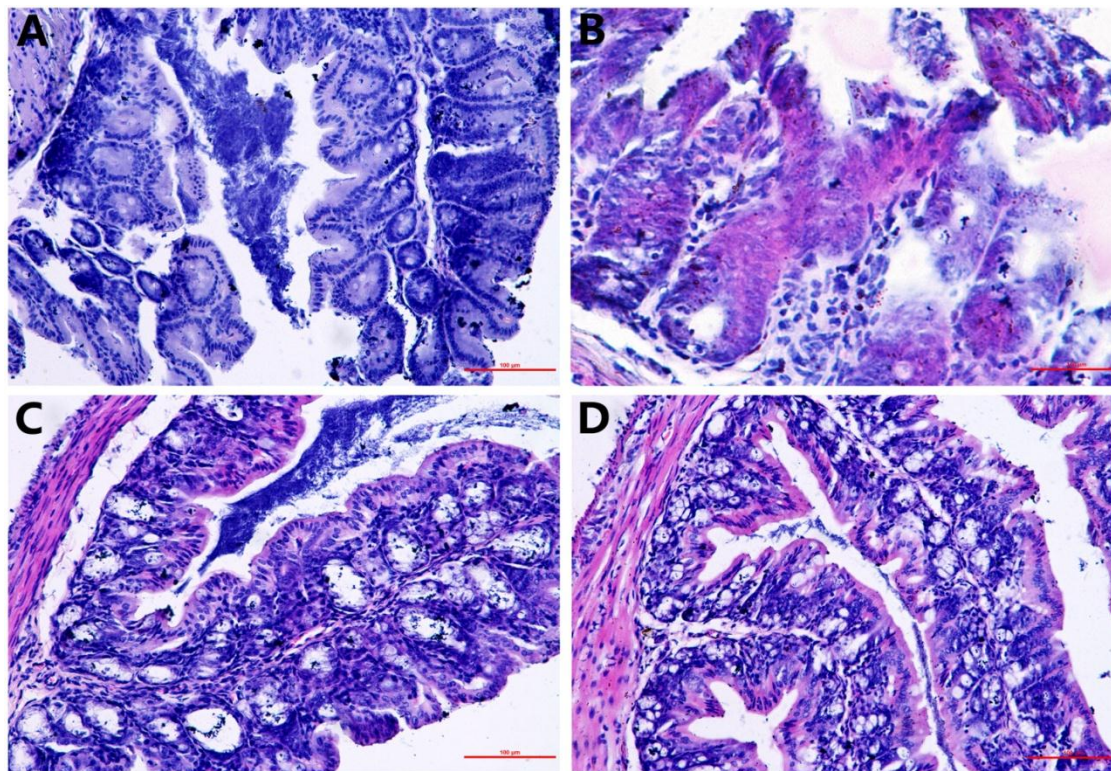
## 唐草片对伊立替康化疗小鼠免疫器官的影响

组别	胸腺质量(g)	脾质量(g)	小肠长度(mm)	PP结数(个)	胸腺退化比率
正常对照组	0.06±0.02	0.18±0.05	48.95±7.52	9.00±0.81	0
伊立替康组	0.01±0.01 <sup>a</sup>	0.08±0.04 <sup>a</sup>	47.67±5.54	6.77±1.71	66.7%
低唐草片组	0.02±0.01 <sup>b</sup>	0.10±0.05 <sup>b</sup>	43.58±11.17	8.20±1.69	10.0%
高唐草片组	0.01±0.00	0.08±0.03	41.13±7.91	7.11±2.47	44.4%

注：<sup>a</sup>:与正常对照组比较,  $P<0.05$ ; <sup>b</sup>:与伊立替康组比较,  $P<0.05$   
唐草片对模型鼠的免疫器官有明显的保护作用



## 唐草片对肠系膜的保护作用



- 唐草片对伊立替康导致的肠黏膜损害具有保护和修复作用





## 唐草片对肝损伤的作用

---

- 艾滋病患者的肝损伤也是常见的并发症，主要由于免疫力低下时的病毒感染或者HAART治疗时的毒副作用。
- 临床中发现唐草片对肝硬化患者具有一定的治疗作用，其机理如何？





# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

**实验目的：**采用大鼠实验性四氯化碳与猪血清复合肝纤维化模型，观察唐草片对肝纤维化大鼠的影响，评价其抗肝纤维化的作用。

**动物模型：**SPF级大鼠，采用皮下注射 $\text{CCl}_4$ ，腹腔注射猪血，10%乙醇及高脂肪饲料喂养造模5周。

**阳性对照药：**秋水仙碱。

**给药时间：**8周

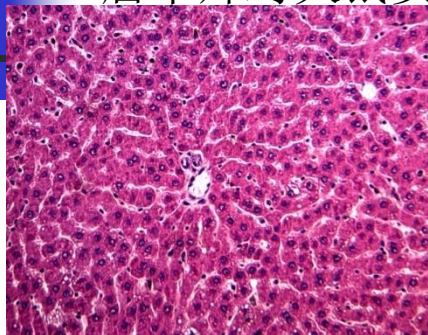
**观察指标：**病理组织学变化、肝组织III型胶原蛋白COL-I、III mRNA的表达、肝纤维化血清肝纤四项水平、血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及基质金属蛋白酶组织抑制物-2(TIMP-2)与转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )水平、肝脏 $\alpha$ 平滑肌肌球蛋白( $\alpha$ -SMA)、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1、IFN $\gamma$ 水平、肝脏IKB $\alpha$ 、NF-KB P65表  
水平



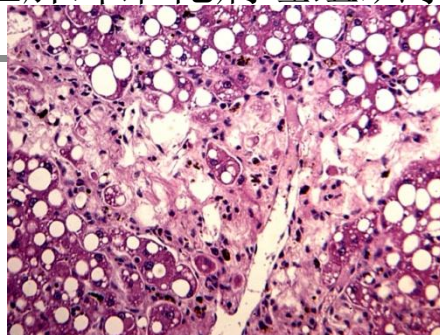


# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

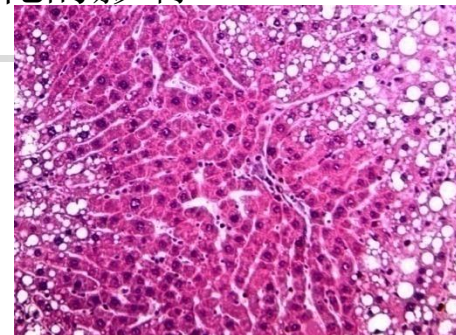
## 1. 唐草片对大鼠实验性肝纤维化病理组织学变化的影响



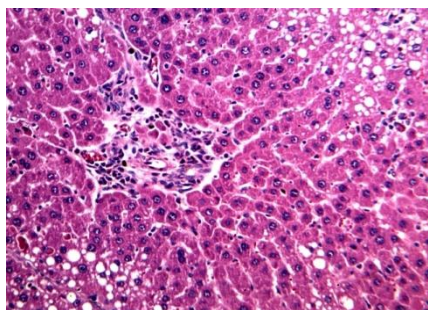
空白组大鼠肝脏病理形态学(HE, 100×)



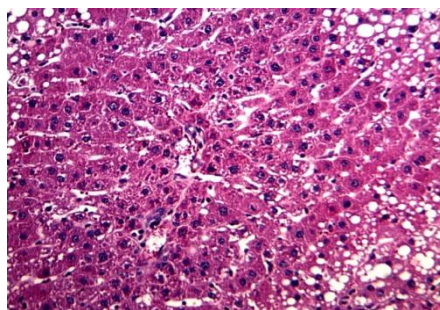
模型组大鼠肝脏病理形态学(HE, 100×)



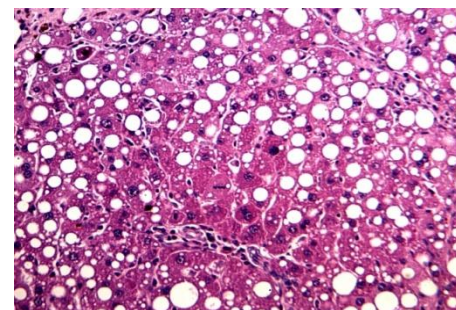
秋水仙组大鼠肝脏病理形态学(HE, 100×)



唐草片高剂量组大鼠肝脏病理形态学(HE, 100×)



唐草片中剂量组大鼠肝脏病理形态学(HE, 100×)



唐草片低剂量组大鼠肝脏病理形态学(HE, 100×)

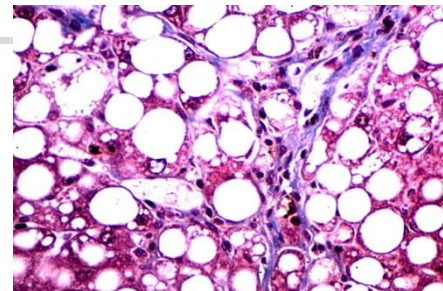
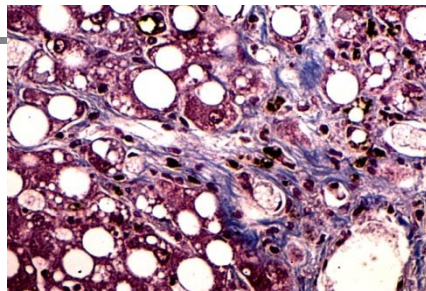
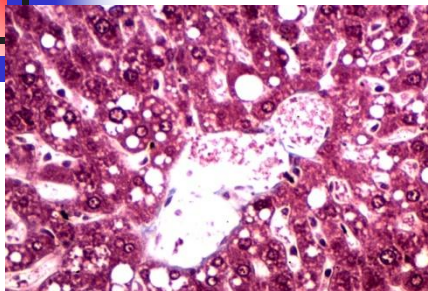
模型对照组大鼠出现不同程度的肝纤维化增生

唐草片高、中剂量组大鼠未见明显的肝纤维化病变，肝小叶周围少量肝细胞发生轻微的脂肪变性，肝细胞中可见小的脂肪小滴，肝细胞未见明显的坏死性改变，小叶周围也未见纤维组织增生，小叶结构完整，未见假小叶形成。

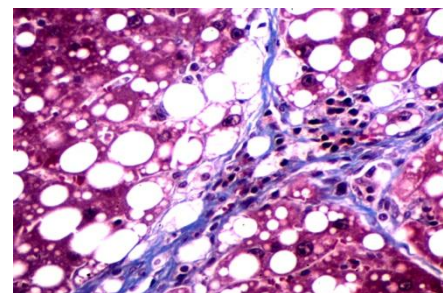
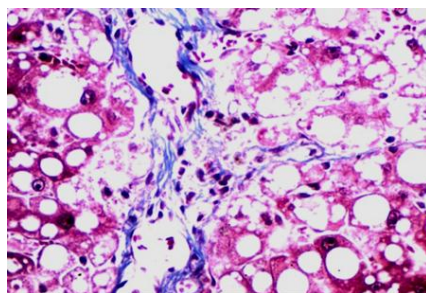
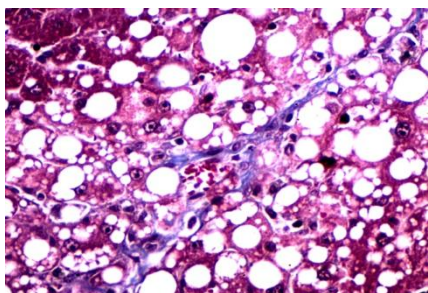


# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

## 1. 唐草片对大鼠实验性肝纤维化病理组织学变化的影响



空白组大鼠肝脏病理形态学(Masson, 100×) 模型组大鼠肝脏病理形态学(Masson, 100×) 秋水仙碱组大鼠肝脏病理形态学(Masson, 100×)



唐草片高剂量组大鼠肝脏病理形态学  
(Masson, 100×)

唐草片中剂量组大鼠肝脏病理形态学  
(Masson, 100×)

唐草片低剂量组大鼠肝脏病理形态学  
(Masson, 100×)

空白组肝组织肝索排列整齐，呈条索状向四周放射状排列，小叶结构清晰，仅在汇管区见少量胶原纤维；模型组大鼠肝细胞排列紊乱，汇管区和中央静脉之间胶原纤维明显增多，形成纤维纵隔，交结形成完全或不完全假小叶，同时可见细胞变性、坏死；秋水仙碱、唐草片高、中剂量组未见明显胶原纤维，胶原纤维沉积减少，唐草片低剂量组可见少部分胶原纤维沉积。



# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

## 1. 唐草片对大鼠实验性肝纤维化病理组织学变化的影响

各组大鼠胶原蛋白产物沉积水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	胶原蛋白光密度值 (OD值)
正常对照组	10	0.098±0.019**
模型对照组	10	0.335±0.009
秋水仙碱组	10	0.234±0.024**
唐草片高剂量组	10	0.204±0.019**
唐草片中剂量组	10	0.252±0.011**
唐草片低剂量组	10	0.262±0.011*

与模型对照组相比,\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$

模型对照组大鼠呈现较高水平的胶原蛋白沉积, 而秋水仙碱、唐草片高、中、低剂量能不同程度降低胶原蛋白的沉积水平 ( $p < 0.01$ )。



# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

## 2. 唐草片对肝组织III型胶原蛋白COL-I、III mRNA的表达的影响

各组大鼠肝脏胶原蛋白Col I、III mRNA的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 N	RQ <sub>(Col I/18SrRNA, 2<sup>-ΔΔC<sub>T</sub></sup>)</sub>	RQ <sub>(Col III/18SrRNA, 2<sup>-ΔΔC<sub>T</sub></sup>)</sub>
正常对照组	5	1.09±0.61*	1.01±0.11*
模型对照组	5	3.33±1.07	1.57±0.43
秋水仙碱组	5	3.08±0.60	1.02±0.24**
唐草片高剂量组	5	2.93±0.81	0.93±0.46*
唐草片中剂量组	5	2.20±0.68*	0.84±0.44*
唐草片低剂量组	5	3.02±0.88	1.23±0.30

与模型对照组相比,\* p<0.05; \*\* p<0.01

与正常组相比, 模型对照组Col I mRNA表达明显升高, 而唐草片中剂量组Col I mRNA表达均较模型对照组降低(p<0.05)。与正常组相比, 模型对照组Col III mRNA表达明显升高, 而秋水仙碱、唐草片高、中剂量组Col III mRNA表达较模型对照组降低 (p<0.05~0.01)



# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

## 3.唐草片对肝纤维化大鼠血清肝纤四项水平的影响

肝纤维化四项检查主要用来检查肝病患者病情的发展状况和治疗效果，是衡量纤维化程度的重要依据。

**PCIII（III型前胶原）**反映肝内III型胶原合成，血清容量与肝纤程度相同，并同血清 $\gamma$ -球蛋白水平明显有很大关系。III型前胶原与肝脏纤维化形成的活动程度有着密切的关系，但没有特异性，另外器官纤维化时，III型前胶原也上升。

**IV-C（IV型胶原）**为组成基底膜主要要素，反映基底膜胶原更新率，容量提高可较灵敏反映出肝纤过程，肝纤维化四项是肝纤的前期标志其中一个。

**LN（层粘连蛋白）**为基底膜中独有的非胶原性结构蛋白，与肝脏纤维化活动程度及门静脉压力呈正有很大关系，慢活肝和肝硬变及原发性肝癌时显著提高，LN也能反映肝纤维化的进展与严重程度。另外，LN水平越高，肝硬变患者的食管静脉曲张越显著。

**HA（透明质酸酶）**是基质成份其中一个，由间质细胞合成，可较正确灵敏地反应肝内已生成的纤维量及肝脏细胞损伤情况，有认为本标准相对肝脏组织活检更可以完全反映出病肝全貌，是肝脏纤维化和肝硬变的敏感标准。

# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

## 3.唐草片对肝纤维化大鼠血清肝纤四项水平的影响

唐草片对肝纤维化大鼠血清肝纤四项水平的影响

组别	N	PCIII (ng/mL)	LN (ng/mL)	IV-C (ng/mL)	HA (ng/mL)
正常对照组	9	44.45±4.71**	339.16±75.59**	11.87±4.14**	411.0±51.28**
模型对照组	8	<b>71.33±4.55</b>	<b>621.17±100.24</b>	<b>25.10±2.40</b>	<b>584.42±29.15</b>
秋水仙碱组	10	53.71±5.90**	433.13±69.49**	16.19±4.11**	434.6±47.40**
唐草片高剂量组	10	51.23±7.46**	436.2±104.90**	15.03±3.58**	427.0±33.75**
唐草片中剂量组	9	56.36±4.72**	495.75±65.14**	17.15±5.00**	489.8±48.74**
唐草片低剂量组	8	59.78±6.30**	543.98±44.94	22.33±3.33	508.1±50.17**

与模型对照组相比,\*\* p<0.01

与正常对照组相比，模型对照组大鼠血清肝纤四项水平均明显升高，差别有统计学显著性意义(p<0.01)。

与模型对照组相比，秋水仙碱，唐草片各剂量组血清肝纤四项水平明显降低，差别有统计学显著性意义(p<0.01)。

说明唐草片能够降低肝组织中胶原含量，改善肝纤维化程度。

# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

## 4.唐草片对肝纤维化大鼠血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及基质金属蛋白酶组织抑制物-2(TIMP-2)与转化生长因子β1(TGF-β1)水平的影响

唐草片对肝纤维化大鼠血清MMP-2、TIMP-2、TGF-β1的影响

组别	N	MMP-2 (ng/mL)	TIMP-2 (ng/mL)	TGF-β1 (ng/mL)
正常对照组	9	204.53 ± 45.43	52.52 ± 12.04**	58.55 ± 7.65**
模型对照组	8	181.10 ± 39.76	107.35 ± 13.44	93.79 ± 5.44
秋水仙碱组	10	200.05 ± 32.55	55.23 ± 13.04**	66.15 ± 7.80**
唐草片高剂量组	10	165.63 ± 39.05	58.89 ± 15.87**	65.42 ± 5.14**
唐草片中剂量组	9	166.69 ± 29.93	67.92 ± 9.94**	70.00 ± 4.93**
唐草片低剂量组	8	196.80 ± 36.30	71.74 ± 14.31**	76.45 ± 6.43**

与模型对照组相比,\*\* p<0.01

各组大鼠血清MMP-2水平未见明显升高, 差别没有统计学意义(p>0.05)。

与正常对照组相比, 模型对照组大鼠TIMP-2、TGF-β1水平均明显升高, 差别有统计学显著性意义(p<0.01)。

与模型对照组相比, 秋水仙碱, 唐草片各剂量组血清TIMP-2、TGF-β1水平明显降低, 差别有统计学显著性意义(p<0.01)。

说明唐草片能够降低TIMP-2、TGF-β1水平, 减少肝组织中胶原蛋白含量, 改善肝纤维化程度。

# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

## 5. 唐草片对肝纤维化大鼠肝脏 $\alpha$ -SMA、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1、IFN $\gamma$ 水平的影响

唐草片对肝纤维化大鼠肝脏 $\alpha$ -SMA、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1、IFN $\gamma$ 的影响

组别	N	$\alpha$ -SMA (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IFN $\gamma$ (pg/mL)
正常对照组	9	41.36 $\pm$ 3.98**	121.06 $\pm$ 32.42**	98.81 $\pm$ 17.97**	20.72 $\pm$ 4.64**	1561.02 $\pm$ 181.02*
模型对照组	8	53.07 $\pm$ 4.91	240.82 $\pm$ 25.99	154.53 $\pm$ 21.39	32.87 $\pm$ 2.17	1065.12 $\pm$ 98.11
秋水仙碱组	10	43.98 $\pm$ 5.23**	157.53 $\pm$ 37.96**	108.46 $\pm$ 16.61**	22.73 $\pm$ 4.93**	1559.38 $\pm$ 264.49*
唐草片 高剂量组	10	45.19 $\pm$ 4.23*	146.60 $\pm$ 23.34**	110.81 $\pm$ 19.00**	26.12 $\pm$ 4.09*	1310.89 $\pm$ 192.59*
唐草片 中剂量组	9	45.60 $\pm$ 5.50*	205.32 $\pm$ 12.63**	133.01 $\pm$ 17.80*	23.01 $\pm$ 1.86**	1126.06 $\pm$ 220.88
唐草片 低剂量组	8	52.25 $\pm$ 2.40	205.29 $\pm$ 33.06**	142.30 $\pm$ 9.07	27.41 $\pm$ 4.74*	1062.36 $\pm$ 126.14

与模型对照组相比,\* p<0.05; \*\* p<0.01

与正常对照组相比, 模型对照组大鼠肝脏 $\alpha$ -SMA、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平均明显升高, 差别有统计学显著性意义(p<0.01)。

与模型对照组相比, 秋水仙碱, 唐草片各剂量组血清 $\alpha$ -SMA、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平明显降低, 差别有统计学显著性意义(p<0.01)。

说明唐草片能够降低肝脏炎性细胞因子水平, 减轻肝脏炎症, 改善肝纤维化程度。

# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

## 5.唐草片对肝纤维化大鼠肝脏IκBα、NF-κB P65表达水平的影响

各组大鼠肝纤维化大鼠肝脏IκBα、NF-κB P65表达水平

组别	动物数 N	IκBα相对灰度 (IOD)	NF-κB P65相对灰度 (IOD)
正常对照组	5	0.34±0.06	0.28±0.08**
模型对照组	5	0.56±0.18	1.03±0.20
秋水仙碱组	5	0.45±0.08	0.63±0.12**
唐草片高剂量组	5	0.52±0.09	0.58±0.04**
唐草片中剂量组	5	0.77±0.86	0.49±0.47**
唐草片低剂量组	5	0.50±0.18	0.48±0.05**

与模型对照组相比 \*\* p<0.01

与正常组相比，模型对照组IκBα蛋白表达水平无明显升高。

与正常组相比，模型对照组NF-κB P65表达明显升高，而秋水仙碱、唐草片组NF-κB P65表达均较模型对照组降低(p<0.01)。

表明秋水仙碱及唐草片均能抑制NF-κB P65蛋白的表达。

# 唐草片抗肝纤维化的药理研究

## 小结:

- 1、唐草片具有一定的抗肝纤维化的作用。
- 2、唐草片能够抑制胶原纤维增生。
- 3、唐草片能够抑制肝脏炎症
- 4、唐草片抑制肝生长因子及核转录因子NF- $\kappa$ B p65表达。
- 5、2~4可能是唐草片具有抗大鼠肝纤维化，降低肝组织中胶原含量，改善肝纤维化程度作用的机制。







## 唐草片对骨髓抑制的防治作用

---

- 唐草片在临床上发现具有升白的作用，那对药物导致的骨髓抑制是否有效？
- 骨髓抑制是抗病毒药物常见的副反应，唐草片是否有效？



# 唐草片对骨髓抑制的防治作用

造模方式		免疫调节作用
氢化可的松	唐草片 干预	提高免疫抑制小鼠外周血白细胞和淋巴细胞计数、胸腺、指数、脾脏指数、碳廓清指数、血清IL-2、INF- $\gamma$ 水平，增加肠粘膜中IgA、CD4+、CD8+ T 细胞的表达量。
丝裂霉素		升高白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞计数，对放化疗引起的免疫器官萎缩有一定的恢复作用。对S180荷瘤小鼠
$^{60}\text{Co}$ 照射		$^{60}\text{Co}$ 放射治疗未见有明显的协同或拮抗作用。



# 唐草片的对骨髓抑制的防治作用

## 唐草片对氢化可的松造模小鼠的免疫调节作用<sup>[6]</sup>

表1 唐草片对小鼠外周血细胞计数、免疫器官和碳粒廓清指数的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 1 Effects of Tangcaopian on peripheral blood cell number, carbon clearance index, thymus and spleen index of mice( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	白细胞( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	淋巴细胞( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	脾脏指数( $10^{-3}$ )	胸腺指数( $10^{-5}$ )	吞噬指数( $10^{-3}$ )
正常组	4.91±0.38	4.45±0.33	4.54±0.26	75.40±7.81	14.80±2.08
HC模型组	2.25±0.38 <sup>b</sup>	2.14±0.33 <sup>b</sup>	3.45±0.097 <sup>a</sup>	11.03±1.48 <sup>b</sup>	9.12±0.73 <sup>a</sup>
香菇菌多糖组	3.23±0.13 <sup>bc</sup>	3.01±0.13 <sup>bc</sup>	4.4±0.46 <sup>c</sup>	24.21±2.32 <sup>bc</sup>	12.19±1.86
唐草片低剂量	2.51±0.16 <sup>b</sup>	2.72±0.13 <sup>b</sup>	3.6±0.22 <sup>a</sup>	22.71±2.32 <sup>b</sup>	8.27±1.39 <sup>a</sup>
唐草片中剂量	3.80±0.59 <sup>ad</sup>	3.27±0.50 <sup>bd</sup>	5.19±0.32 <sup>d</sup>	34.49±6.40 <sup>bd</sup>	14.87±3.56 <sup>c</sup>
唐草片高剂量	3.32±0.16 <sup>bc</sup>	3.06±0.19 <sup>bc</sup>	3.78±0.26	25.03±3.35 <sup>bc</sup>	8.31±1.16 <sup>a</sup>

注:与正常组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

表2 唐草片对小鼠血清中细胞因子和空肠中IgA、CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>平均光密度的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 2 Effects of Tangcaopian on serum IL-2, IFN and intestinal IgA, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells' expression( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	IL-2( $pg \cdot ml^{-1}$ )	INF- $\gamma$ ( $ng \cdot ml^{-1}$ )	IgA( $10^{-3}$ )	CD4 <sup>+</sup> ( $10^{-3}$ )	CD8 <sup>+</sup> ( $10^{-3}$ )
正常组	207.5±14.33	220.74±10.37	461.8±8.05	370.0±7.96	397.9±8.79
HC模型组	165.7±10.65 <sup>a</sup>	182.2±7.16 <sup>b</sup>	331.4±5.64 <sup>a</sup>	219.3±7.84 <sup>a</sup>	278.2±14.57 <sup>a</sup>
香菇菌多糖组	190.9±12.88	210.05±8.66 <sup>c</sup>	383.6±9.64 <sup>ac</sup>	301.0±13.4 <sup>c</sup>	353.2±9.99 <sup>ac</sup>
唐草片低剂量	167.4±6.22 <sup>a</sup>	183.6±6.87 <sup>b</sup>	360.4±9.38 <sup>a</sup>	236.9±8.75 <sup>a</sup>	308.2±14.57 <sup>a</sup>
唐草片中剂量	193.5±13.03 <sup>c</sup>	210.9±9.60 <sup>c</sup>	452.8±4.81 <sup>c</sup>	335.1±8.38 <sup>c</sup>	385.4±10.17 <sup>c</sup>
唐草片高剂量	173.8±5.67 <sup>a</sup>	195.4±6.680 <sup>a</sup>	376.8±12.47 <sup>ac</sup>	307.5±10.4 <sup>ac</sup>	323.3±9.84 <sup>ac</sup>

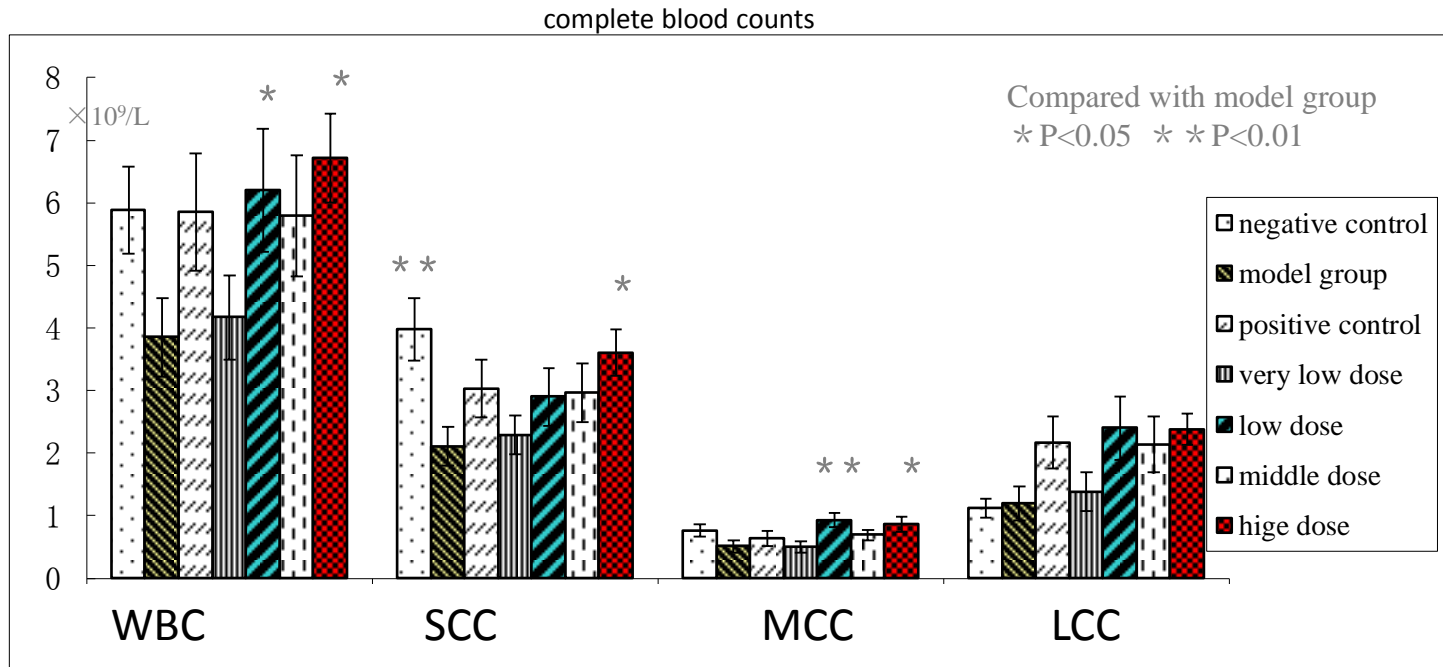
:与正常组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$



# 唐草片的骨髓抑制的防治作用

唐草片对丝裂霉素造模小鼠的免疫调节作用<sup>[7]</sup>

The effect of Tang herb on CBCs in 10d chemotherapy



White blood cell count

lymphocyte count

Intermediate cell count

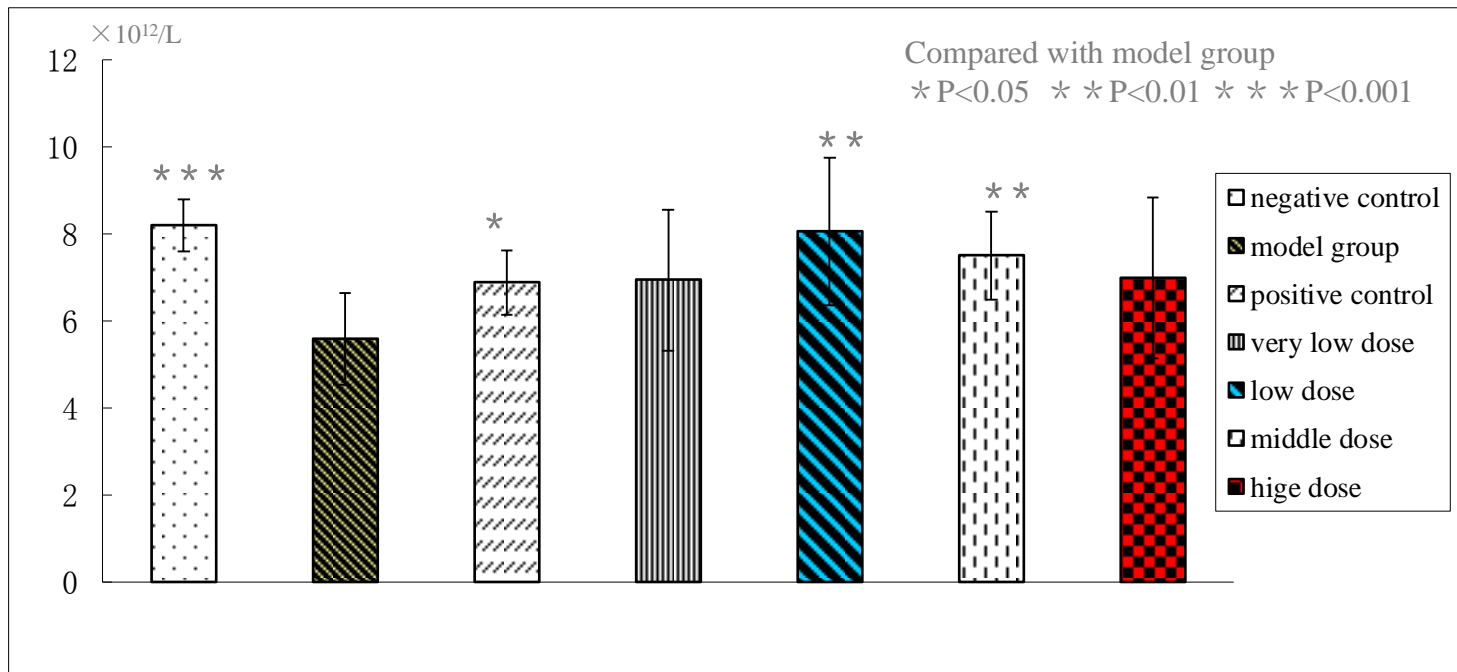
granulocyte count



# 唐草片对骨髓抑制的防治作用

唐草片对丝裂霉素造模小鼠的免疫调节作用[7]

The effect of Tang herb on RBC In 10d chemotherapy



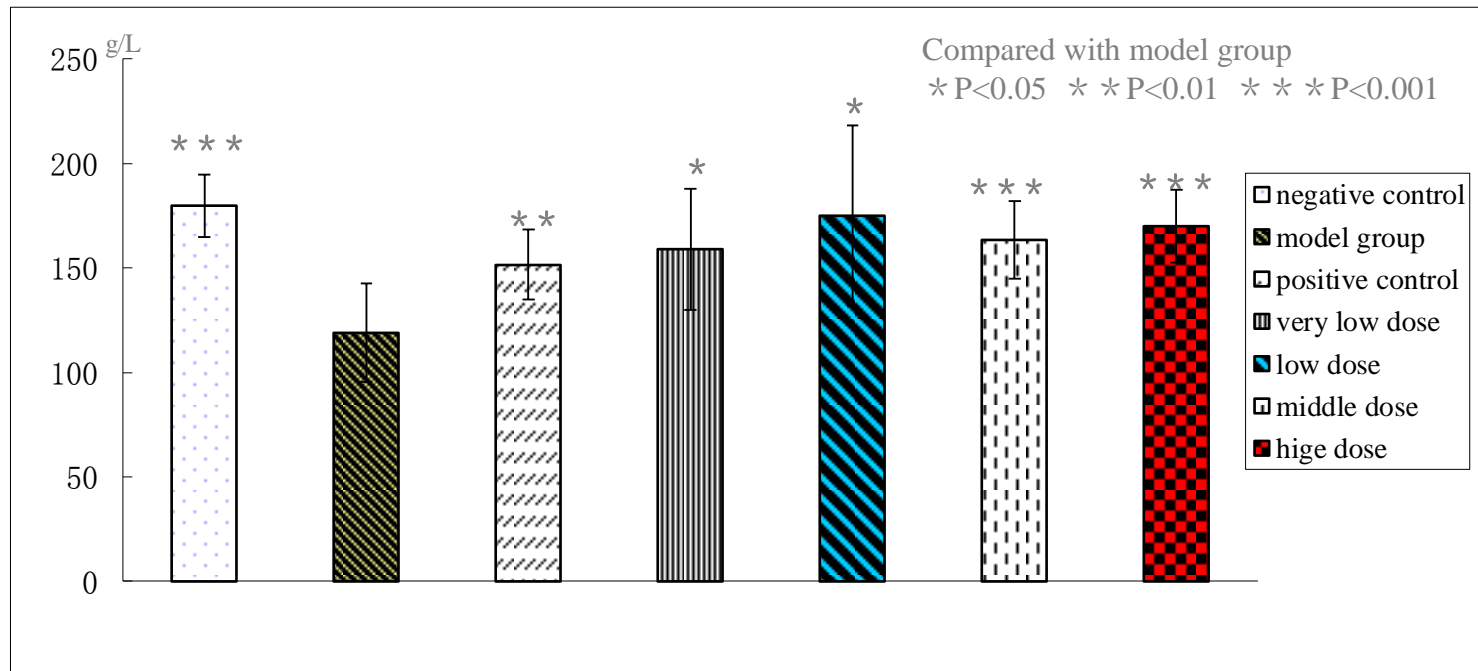
RBC red blood counts



# 唐草片对骨髓抑制的防治作用

唐草片对丝裂霉素造模小鼠的免疫调节作用[7]

The effect of Tang herb on HGB In 10d chemotherapy



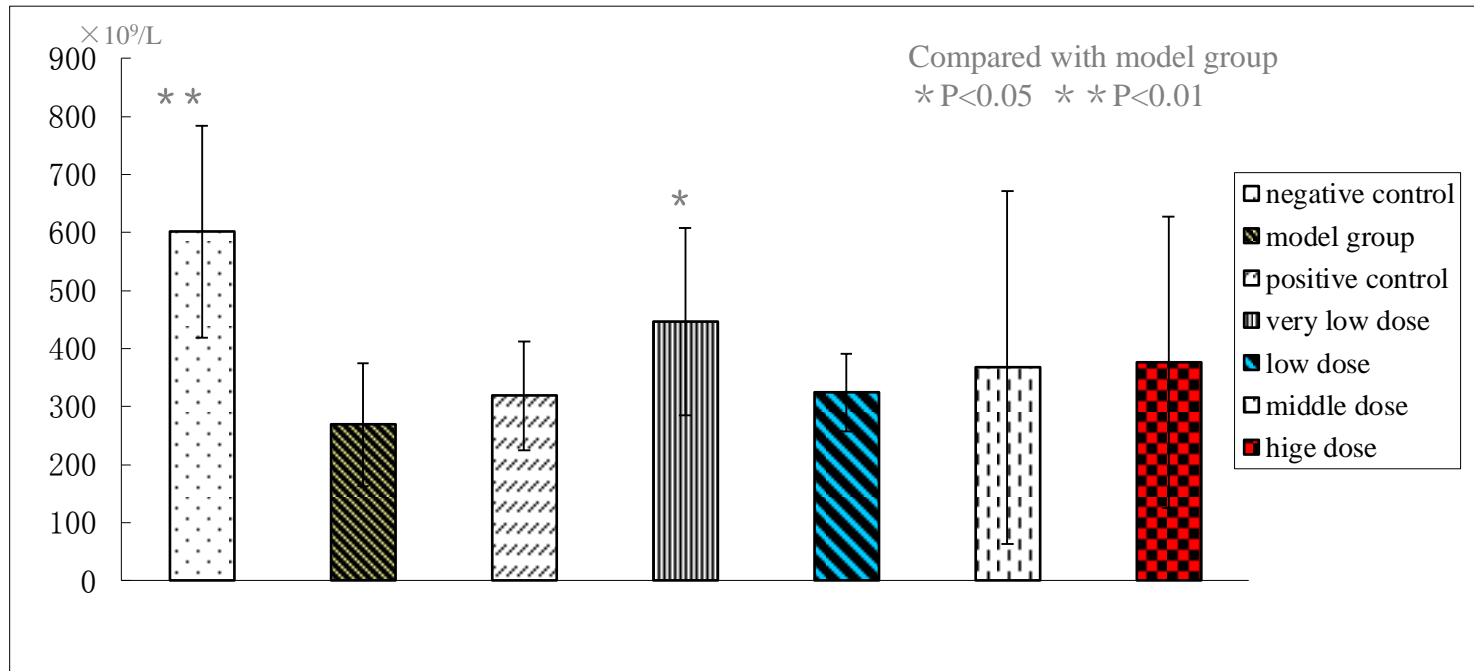
HGB hemoglobin



# 唐草片对骨髓抑制的防治作用

唐草片对丝裂霉素造模小鼠的免疫调节作用<sup>[7]</sup>

The effect of Tang herb on PLT In 10d chemotherapy



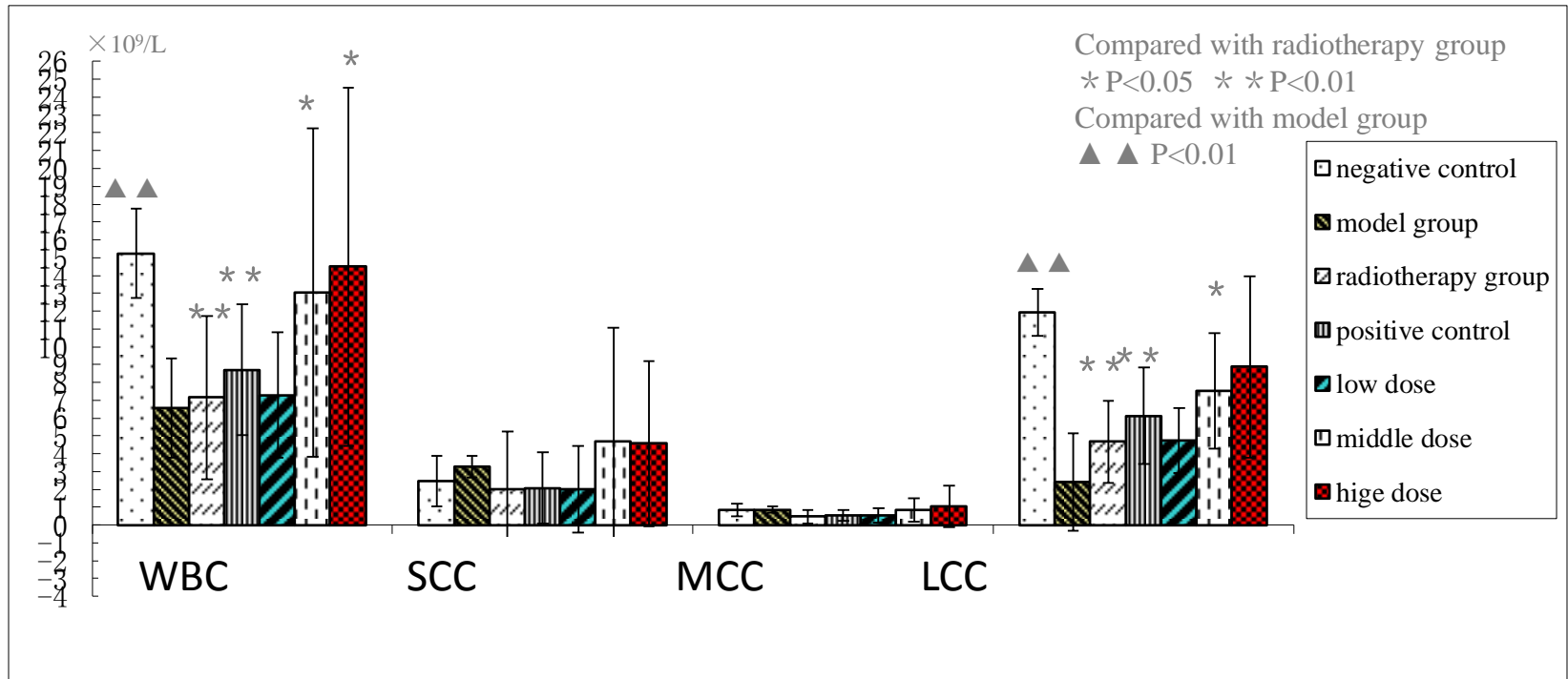
PLT Platelets



# 唐草片对骨髓抑制的防治作用

唐草片对<sup>60</sup>Co照射小鼠的免疫调节作用<sup>[7]</sup>

The effect of Tang herb on CBCs in tumor-bearing mice after radiotherapy



White blood cell count

lymphocyte count

Intermediate cell count

granulocyte count





# 唐草片的药代动力学研究（联合用药）

唐草片与抗病毒药物联合使用对其药代动力学的影响情况

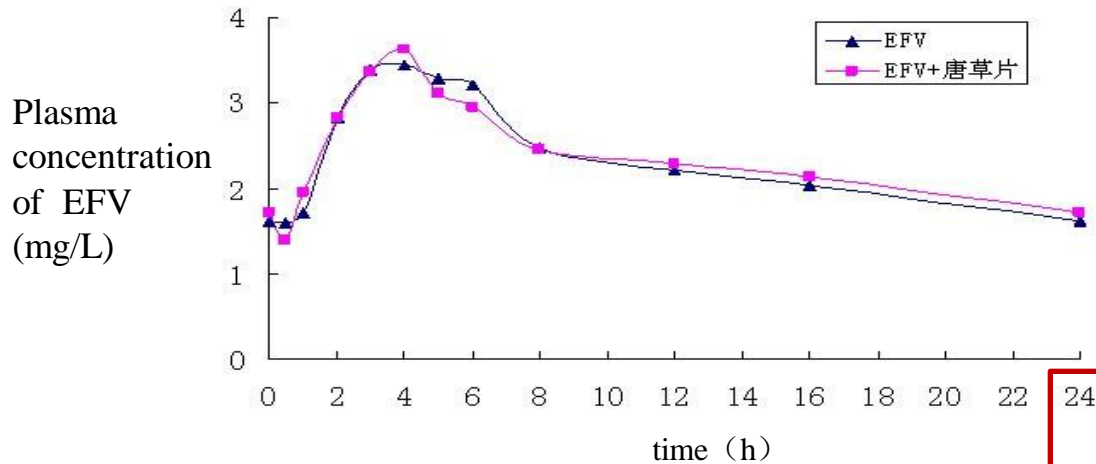
	抗病毒药物	服药间隔	试验对象	与单独用药比较抗病毒药物药动学行为改变情况
唐草片 +	依非韦伦	1小时	人体	无影响
	洛匹那韦	1小时	人体	无影响
		0小时	大鼠	最大血药浓度、生物利用度升高
	拉米夫定 齐多夫定	1小时 1+小时	人体 小鼠	无影响 减轻AZT的骨髓移植



# 唐草片的药代动力学研究

唐草片对HIV感染者中依非韦伦代谢无显著影响<sup>[10]</sup>

Drug-time curve of EFZ (依非韦伦)



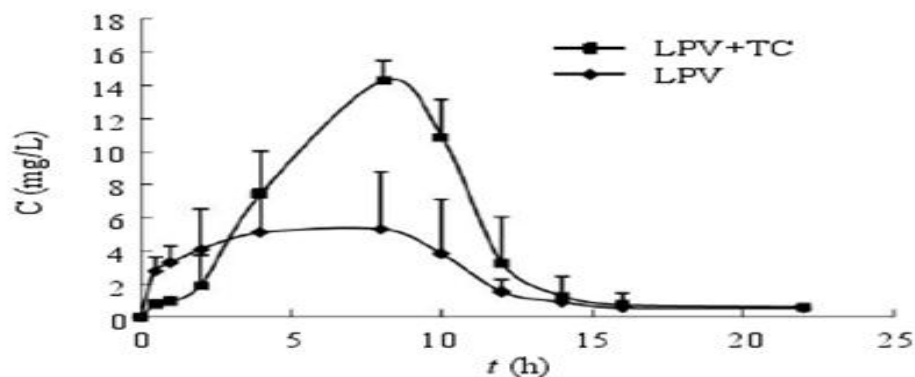
Parameters	EFZ	EFZ + Tang herb	P值
AUC(mg/L*h)	40.6±14.9	40.7±13.8	0.99
t <sub>1/2z</sub> (h)	18.3±13.8	16.4±8.6	0.71
C <sub>max</sub> (mg/L)	4.2±1.5	4.1±1.2	0.87



# 唐草片的药代动力学研究

唐草片对洛匹那韦在大鼠体内药代动力学的影响<sup>[11]</sup>

Drug-time curve of LPV (洛匹那韦)



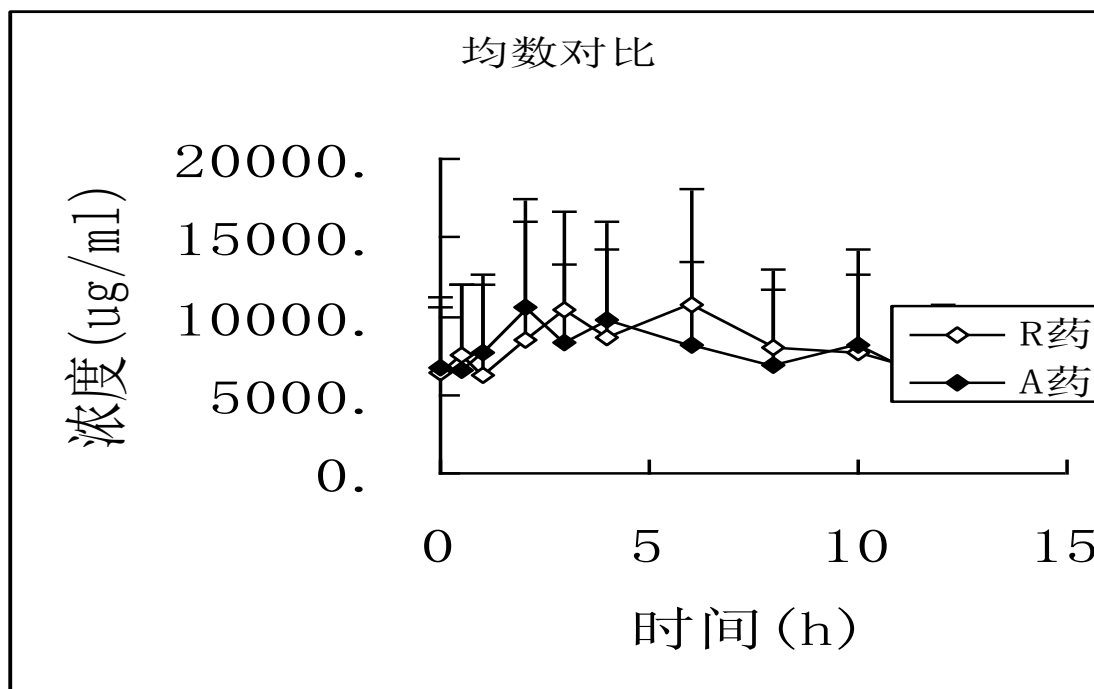
Parameters	LPV	LPV+ Tang herb	P值
$C_{max}$ (mg/L)	$6.66 \pm 2.57$	$14.28 \pm 1.71$	<0.05
AUC(mg/L*h)	$56.88 \pm 22.95$	$103.68 \pm 8.82$	<0.05
$t_{1/2z}$ (h)	$4.46 \pm 2.38$	$7.11 \pm 9.55$	>0.05
$T_{max}$ (h)	$5.60 \pm 3.29$	$8.00 \pm 0.00$	>0.05
$CL_{2/F}$ (L/h/kg)	$0.69 \pm 0.25$	$0.34 \pm 0.03$	<0.05



# 唐草片的药代动力学研究

唐草片合并抗病毒药克力芝在HIV感染患者治疗中，对洛匹那韦的代谢无影响。 (P=0.817) [12]

Drug-time curve of LPV (洛匹那韦)



A药- LPV单独用药时的血药浓度  
R药-联合使用唐草片时LPV的血药浓度

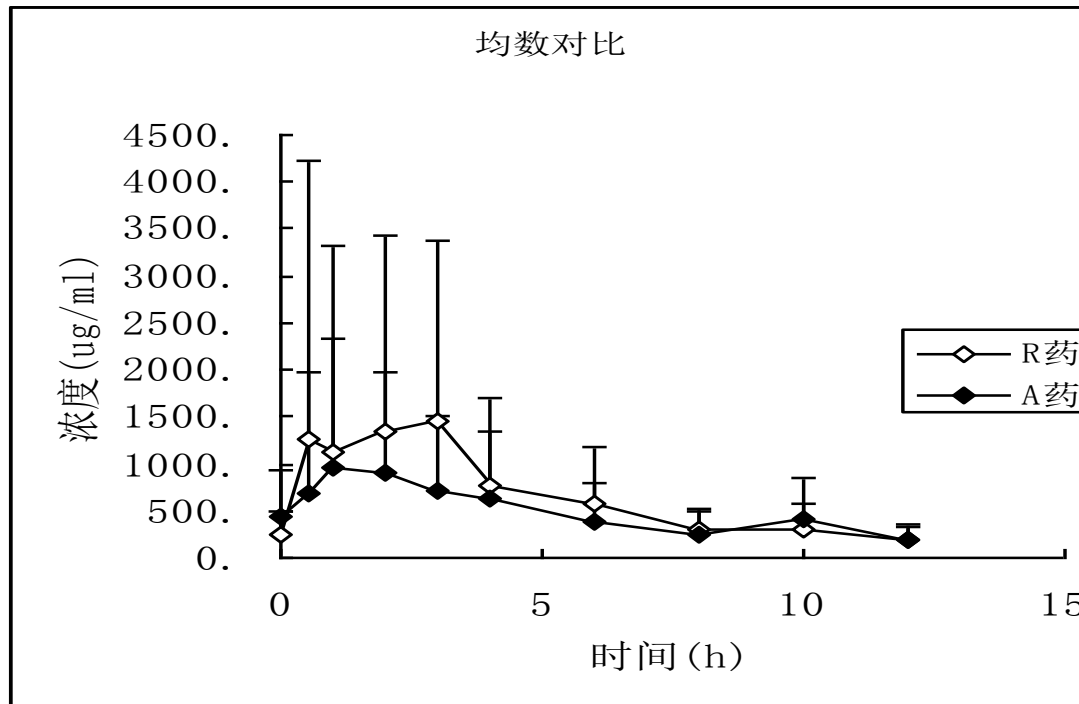




# 唐草片的药代动力学研究

研究结果表明唐草片合并抗病毒药拉米夫定在HIV感染患者治疗中，对拉米夫定的代谢无影响。 (P=0.291) [14]

Drug-time curve of 3-TC (拉米夫定)



A药—3-TC单独用药时的血药浓度  
R药—联合使用唐草片时3-TC的血药浓度



# 唐草片使用方法（国家基本药物 目录品种）

- **单独使用：**适用范围：未服用抗病毒药物的HIV感染者。  
作用：
  - 1、增强免疫力，一定程度上提高CD 4 + T淋巴细胞计数。
  - 2、改善乏力、脱发、皮肤瘙痒、食欲减退和腹泻等症状。
  - 3、提高生活质量、延长无症状期。
  - 4、延缓病毒在体内的复制。
- **联合抗病毒药物使用：**适用范围：已服用抗病毒药物的AIDS患者。  
作用：
  - 1、对于已经开始服用抗病毒药物的患者，可增强抗病毒药物的疗效，辅助细胞免疫功能的重建，一定程度上提高CD 4 + T淋巴细胞计数。
  - 2、减轻抗病毒药物的不良反应：
    - A、改善由抗病毒药物骨髓抑制所导致的白细胞下降。
    - B、修复受损肠粘膜。
    - C、改善抗病毒药物引起的肝损伤、皮疹、甘油三酯升高、转氨酶升高等。
  - 3、药代动力学研究表明唐草片合用不影响抗病毒药物的血药浓度。







## 结论

---

通过唐草片与HAART的联合使用和基础研究表明：

- 1、唐草片可有效的防治艾滋病患者在治疗过程中的肝损伤、骨髓抑制的副作用。
- 2、通过对肠膜的有效保护，不但消除了患者临床的病痛，改善了患者的纳差，同时有利于患者的营养吸收和抗病毒药治疗的依从性
- 3、联合使用对免疫重建困难的患者有效
- 4、联合使用使基础免疫力较低患者恢复速度加快
- 5、间隔一小时服用不影响抗病毒药物的生物利用度





## 致谢

---

- 感谢为该药的研发做出贡献的：
- 复旦大学
- 郑州大学
- 北京地坛医院
- 北京佑安医院
- 广州、广西等单位的相关专家

