

无症状 HIV 感染者治疗前后血清新喋呤检测的临床意义

王丹妮^{1,2,3}, 姜枫^{2,3*}, 顾侦芳^{2,3}, 李政伟^{2,3}

(1. 南京中医药大学, 南京 210046;

2. 河南中医学院第一附属医院艾滋病临床研究中心, 郑州 450000;

3. 国家中医药管理局中医传染病学重点学科, 郑州 450000)

[摘要] **目的:**探讨无症状人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者治疗前后血清新喋呤(NPI)水平的变化及意义。**方法:**应用酶联免疫吸附法对 32 例无症状 HIV 感染者进行了血清 NPI 水平测定,并与 22 名健康体检者作比较。**结果:**32 例无症状 HIV 感染者治疗前血清 NPI 浓度显著高于健康对照组($P < 0.05$)。无症状 HIV 感染者血清 NPI 经中药扶正排毒片 1.85 g,3 次/d 相当于生药 19.8 g,3 次/d,温开水冲服,治疗 6 个月与治疗前相比有明显下降,统计学有显著性差异($P < 0.05$),但仍高于健康对照组;治疗后与健康对照组相比有显著性差异($P < 0.05$)。**结论:**血清 NPI 水平升高代表的异常免疫激活是无症状 HIV 感染者的病理因素之一,扶正排毒片可以降低无症状 HIV 感染者血清 NPI 水平,是其疗效的可能机制之一。

[关键词] 无症状 HIV 感染者;新喋呤;扶正排毒片

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)02-0225-03

Clinical Significance on Change of Serum Neopterin Level Before and After Treatment in Patients with Asymptomatic HIV Carriers

WANG Dan-ni^{1,2,3}, JIANG Feng^{2,3*}, GU Zhen-fang^{2,3}, LI Zheng-wei^{2,3}

(1. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanjing 210046, China;

2. Clinical Research Center for AIDS, The First Affiliated Hospital of Henan University of TCM, Zhengzhou 450003, China;

3. Key Subject (AIDS) of Lemology of the State Administration of TCM, Zhengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the change of serum neopterin (NPI) levels before and after treatment in patients with asymptomatic human immunodeficiency virus (HIV) carriers. **Method:** ELISA method was used to determine serum NPI levels of 32 patients with asymptomatic HIV infection and 22 healthy subjects were entered control group. **Result:** Before treatment there was statistical significance in NPI compared with the healthy control group ($P < 0.05$), after 6 months of treatment by Fuzheng Paidu tablet, there was statistical significance in the change of NPI ($P < 0.05$), self-comparison before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The abnormal immune activation induced by increased serum levels of NPI may be one of the pathological factors in patients asymptomatic HIV infection, Fuzheng Paidu table can reduce the level of serum NPI in asymptomatic HIV carriers, which may be one of the possible mechanisms.

[Key words] asymptomatic HIV carriers; neopterin; Fuzheng Paidu tablet

新喋呤(neopterin, NPI)作为细胞免疫防御系统 激活程度的标志物,在监测早期感染中的作用受到

[收稿日期] 20110702(001)

[基金项目] 科技部国际合作项目(2007DFB31610);国家自然科学基金项目(30901906, 81102575);中国博士后科学基金项目(20080440743);国家“十一五”科技重大专项(2008ZX10005-002)

[第一作者] 王丹妮,主治医师,博士,从事中医药治疗艾滋病的临床及科研工作, E-mail: dann124@126.com

[通讯作者] *姜枫,副研究员,博士后, Tel:0371-66240533, E-mail: jiangfengdoc@163.com

越来越广泛的关注^[1]。国内尚罕见有无症状人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者治疗前后血清 NPI 相关的研究报告,为此,本文对其进行了探讨。

1 材料和方法

1.1 研究对象 治疗组选取 32 例未经抗病毒治疗的无症状 HIV 感染者,其中男性 17 例,女性 15 例,年龄分布为 32 ~ 65 岁(43.38 ± 8.89)岁。临床诊断均符合国家卫生部 2005 年颁布的《艾滋病诊疗指南》^[2]无症状 HIV 感染期诊断标准。服用中药扶正排毒片(河南省中医药研究院奥林特制药厂生产,批号 L2006Z002)每次 5 片,每日 3 次,温开水冲服,共服用 6 个月。治疗前后分别采集血浆标本。22 名健康对照的血浆标本全部来自河南中医学院第一附属医院体检中心,其中男性 13 例,女性 9 例,年龄分布为 28 ~ 57 岁(48.95 ± 9.44)岁,无重要脏器疾患及各种病毒感染,肝肾功能试验正常。两组在性别构成、年龄分布上基线一致(年龄 $t = 0.441, P = 0.661$; 性别 $\chi^2 = 0.188, P = 0.665$),具有可比性。

1.2 试剂与方法 应用酶联免疫吸附试验法检测无症状 HIV 感染者用扶正排毒片治疗前后血清 NPI 水平和健康对照组血清 NPI 水平。NPI ELISA 试剂盒购于德国 IBL 公司(批号 EN0204),操作严格按照说明书进行,由国家中医药管理局艾滋病检测三级科学研究实验室工作人员负责。于酶标仪 450 nm 处读取数值,根据标准质量浓度制定标准曲线,在标准曲线上查找相应的值。

1.3 仪器 生物安全柜(美国热电),赛默飞世尔 ARCS-50 小型振荡器(天津奥特塞恩斯仪器有限公司),Well wash 4 MK 型全自动洗板机(热电上海仪器有限公司),单道微量移液器(法国 Gilson),MK3 型酶标仪(热电上海仪器有限公司),Milli-Q[®] Century 超纯水系统。

1.4 统计学处理 所有的统计检验均为双侧检验,取 $\alpha = 0.05$ 水准;基础值的均衡性分析采用 t 检验、 χ^2 检验;对数值变量采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述;治疗组治疗前后比较采用配对 t 检验,两组的比较用独立样本 t 检验。统计分析软件采用 SPSS 13.0。

2 结果

32 例无症状 HIV 感染者治疗前血清 NPI 浓度显著高于健康对照组($P < 0.05$)。无症状 HIV 感染者血清 NPI 浓度经中药扶正排毒片治疗 6 个月后与治疗前相比有明显下降,统计学有显著性差异($P < 0.05$),但仍高于健康对照组;治疗后与健康对照组相比有显著性差异($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后血清 NPI 水平变化及其与对照组比较($\bar{x} \pm s, n = 32$)

分组	时间	NPI	t	P
对照		5.91 ± 1.43	-	-
治疗	治疗前	9.55 ± 2.52	6.738 ¹⁾	0.000 ¹⁾
	治疗后	8.08 ± 2.13	4.169 ¹⁾	0.000 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

在以前的临床研究中,已观察到扶正排毒片对无症状 HIV 感染者的症状体征的改善有着较好的效果,具有升高或稳定感染者 CD4⁺ 计数的趋势,对部分病例具有降低病毒载量的作用,能从不同方面不同程度地提高了感染者的生存质量,临床用药安全^[3-4]。但对该药的作用机制尚未开展深入研究。免疫激活是感染 HIV 后的一个重要的病理生理现象^[5-7],而中医药复方涉及多水平、多靶点、多方面的干预^[8],从免疫激活的角度入手研究中医疗效机制是一个新的热点,本研究选取血清 NPI 这样一个免疫激活标志物,对无症状 HIV 感染者治疗前后血清 NPI 水平变化的临床意义进行探索。

结果显示 32 例无症状 HIV 感染者治疗前 NPI 浓度为(9.55 ± 2.52) nmol·L⁻¹,高于健康对照组血液标本 NPI 浓度(5.91 ± 1.43) nmol·L⁻¹,而无症状 HIV 感染者治疗后 NPI 浓度为(8.08 ± 2.13) nmol·L⁻¹,仍高于健康对照组血液标本新蝶呤浓度,但与治疗前相比有统计学意义,说明中药扶正排毒片对血清 NPI 有干预效果。感染 HIV 后血清 NPI 浓度与健康体检者相比升高,当人体细胞免疫(Th1 型)被激活,人体体液、排泄物中蝶呤类化合物水平显著升高。早在 1983 年 Wachter H 等即发现艾滋病患者尿液中 NPI 浓度升高。由于当时对 HIV-1 认识上的不足,对这一现象尚不能充分解释。随着对 HIV-1 病毒研究的深入,HIV 感染中免疫激活的发现,NPI 浓度升高的意义才逐渐被揭示。HIV 感染高危人群如吸毒者、同性恋者等体内的 NPI 浓度都有不同程度升高,反映了这部分人群免疫功能的异常。无症状 HIV 感染期不是静止期,更不是安全期,病毒在持续繁殖,免疫功能随之异常,因此无症状 HIV 感染者血清 NPI 浓度会明显高于健康体检者。经过一段时间的治疗后虽然明显下降但仍比健康体检者高。有研究表明,在 HIV-1 感染患者血清转换后,其体内 NPI 浓度会有所下降,但并不恢复正常,有大约 80% 的感染者体内新蝶呤浓度仍高于正常^[9]。本研究检测到的 NPI 浓度与闫柏刚^[10]报道的血清标本新

喋呤在 19 ~ 75 岁人体内的正常浓度范围 2.6 ~ 8.7 nmol·L⁻¹是一致的。

目前关于 HIV 相关免疫激活的研究中能够反应慢性免疫激活的指标较少,NPI 浓度在 HIV-1 感染早期其他生物学标记尚正常时已有升高。NPI 检测可以更多地被用于病毒性感染疾病的诊断中。NPI 与无症状 HIV 感染者密切相关,与其有关的细胞免疫参与其发病的全过程。本文结果显示,检测无症状 HIV 感染者血清 NPI 水平变化对了解病情,指导临床实践和疗效判定均具有重要意义,可以作了解无症状 HIV 感染者体内细胞免疫状态、治疗效果及预后判断的参考指标之一。

[参考文献]

[1] 王胜奇,李春盛.新喋呤在感染性疾病诊断中的作用[J].感染、炎症、修复,2008,9(4):251.
[2] 中华人民共和国卫生部.艾滋病诊疗指南[J].中华传染病杂志,2006,24(2):133.
[3] 郭会军,刘学伟,王丹妮.扶正排毒 I 号方治疗无症状 HIV 感染疗效观察[J].上海中医药杂志,2006,40(1):20.
[4] PENG Bo, LIU Xue-wei, GUO Hui-jun. Effect of fuzheng paidu pian on the changes of CD4⁺ T lymphocytes in early infective phase of asymptomatic

human immunodeficiency virus [J]. J Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Res, 2007, 19(33):6712.

[5] Braunwald Fauci, Kasper Hauser, Longo Jameson. 哈里森内科学[M].王德炳,主译.15版.北京:人民卫生出版社,2003:2280,2293.
[6] Fransje A Koning, Sigrid A Otto, Mette D Hazenberg, et al. Low-level CD4 cell activation is associated with low susceptibility to HIV-1 infection[J]. J Immunol, 2005, 175(9): 6117.
[7] Liu Z, Cumberland W G, Hultin L E, et al. CD8⁺ T-lymphocyte activation in HIV-1 disease reflects an aspect of pathogenesis distinct from viral burden and immunodeficiency[J]. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1998, 18(4):332.
[8] 赵红心,张福杰.中西医结合治疗艾滋病的机遇与挑战[J].中国艾滋病性病杂志,2008,14(4):425.
[9] Ledochowski M, Murr C, Widner B, et al. Inverse relationship between neopterin and immunoglobulin E [J]. Clin Immunol, 2001, 98(1):104.
[10] 闫柏刚.严重创伤后新喋呤/生物喋呤的变化及意义[J].国外医学:临床生物化学与检验学分册,1999, 20(3):122.

[责任编辑 邹晓翠]

·书讯·

《中药天然产物大全》

《中药天然产物大全》是一部系统收录从中药中分离得到的化合物及其生物活性研究的大型著作,对中药中的化合物及其生物活性作出了迄今为止最全面、最系统和最权威的展示与评价,集中反映了近 100 年来中药现代研究的成就。全书 12 卷,"天然产物"篇收录了 19 个大类 856 个小类的 29 042 个化合物,下设化合物码、条目名、CAS 登录号、结构、分子式、分子量、类型、理化性质、来源中药、药理作用、毒性等项;"中药"篇收录了 8824 种中药的各项内容,包括所含天然产物。本书对于解决中药或复方的药效学物质基础等关键问题提供了路径,并为开展中医药创新研究及现代化学药物研究提供了基础性平台,对中药现代化研究和新药研发具有重要的参考价值。

《中药天然产物大全》为国家重点图书出版规划项目,由来自国内外 14 家著名科研院所和高等院校的 60 多位专家学者共同完成,由上海科学技术出版社出版。