

中药治疗阴道病研究进展

段红波^{1,2}, 宦臣臣^{1,2}, 梁引库^{1,2*}, 徐仲阳³, 吴三桥², 任晓峰⁴

(1. 陕西理工大学陕西省资源生物重点实验室, 陕西 汉中 723000; 2. 陕西理工大学生物科学与工程学院, 陕西 汉中 723000; 3. 青海大学农林科学院, 西宁 810016; 4. 汉中天然谷生物科技股份有限公司, 陕西 汉中 723000)

[摘要] 阴道病又名阴道炎症,是妇科门诊多见和频繁发生的病症,具体指阴道黏膜及黏膜下相关组织的炎症。细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)和假丝酵母菌性阴道病(candidal vaginitis, CV)是2种常见的阴道疾病,对女性的日常生活和学习造成了极大的影响。目前,对于BV和CV的治疗方法有了一定的改进和提升,从原来的西药或者抗生素治疗变为如今的完全中药方剂及中西药结合方剂治疗,并且在预防BV和CV方面也有了不错的发展。与西药或抗生素相比,中药可辨证论治,疗效稳定且较好、副作用极少,患者易接受。恢复正常的阴道微生物生态环境是治愈阴道病的根本,中药对阴道病的治疗恰好从这个目的出发,但可用于治疗BV和CV的中药材种类繁多且治疗机制复杂,本文通过查阅近年来的权威数据库中中英文文献,对BV和CV的发病机制、用于治疗BV和CV的常见中药以及中药治疗BV和CV的治疗机制进行阐述,以期为反复发作的BV和CV的治疗和新药研发提供新的思路。文章总结了BV的3种发病机制和CV发病机制的5个过程。通过统计,能够治疗BV的主要中药有123种,能够治疗CV的主要中药有133种,能够治疗这两种病的主要中药有84种,且治疗BV和CV的主要药用成分有生物碱、苷类、酚类、挥发油、绿原酸、黄酮类、色素、香豆素等。中药治疗BV和CV的机制:体外抑菌实验、其他抗菌药物渗透率增加、细胞内溶物外漏、机体免疫力提高、中西医结合治疗。文章最后对中药治疗BV和CV过程中存在的问题提出了相应的可行性建议。

[关键词] 中药; 细菌性阴道病; 假丝酵母菌性阴道病; 发病机制; 治疗机制; 研究进展

[中图分类号] R271.1; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)19-0227-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017190227

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170731.1017.014.html>

[网络出版时间] 2017-07-31 10:17

Effect of Traditional Chinese Medicine in Treating Vaginosis

DUAN Hong-bo^{1,2}, HUAN Chen-chen^{1,2}, LIANG Yin-ku^{1,2*}, XU Zhong-yang³, WU San-qiao², REN Xiao-feng⁴
(1. Shaanxi Province Key Laboratory of Bio-Resources, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, China; 2. School of Biological Science & Engineering, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, China; 3. Academy of Agricultural & Forestry Sciences, Qinghai University, Xining 810016, China; 4. Hanzhong Natural Valley Biotechnology Co. Ltd., Hanzhong 723000, China)

[Abstract] Vaginal disease, which is also known as vaginal inflammation, is a common and frequent disease among gynecological outpatients. Specifically, it refers to the inflammation of vaginal mucosa and submucosa-related tissues. Bacterial vaginosis (BV) and candidal vaginitis (CV) are two common vaginal diseases, which cause great impacts on women's daily life and study. At present, therapies for BV and CV have

[收稿日期] 20170606(011)

[基金项目] 陕西省科技厅社会发展项目(2014K13-23);秦巴山区生物资源综合开发协同创新中心项目(QBXT-Z(Y)-15-2);陕西理工大学研究生创新基金项目(SLGYCX1721)

[第一作者] 段红波,在读硕士,从事应用生物化学研究, Tel: 18391468093, E-mail: duanhongbo1991@163.com

[通讯作者] *梁引库,博士,副教授,硕士生导师,从事天然产物活性物质开发利用研究, Tel: 13892607820, E-mail: liangyinku26@163.com

been improved from previously western medicine or antibiotic therapy into today's complete traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions and integrated TCM and western medicines. And there has been a good development in the prevention of BV and CV. Compared with western medicine or antibiotics, TCM can be applied based on syndrome differentiation, with a stable and better curative effect and less side effects, and thus being easily accepted by patients. The restoration of a normal vaginal microbial environment is the foundation for curing vaginal disease, which is the purpose of TCM in the treatment of vaginal diseases. However, there are many kinds of Chinese medicinal herbs that can be used to treat BV and CV, and the treatment mechanisms are complex. In this paper, we consulted Chinese and English literatures in authoritative databases in recent years, and discusses pathogenesis of BV and CV, common TCM for the treatment of BV and CV, and their treatment mechanism, in order to provide new ideas for treating recurrent BV and CV and new drug R&D. The paper summarizes the three kinds of BV pathogenesis and five processes of CV pathogenesis. According to the statistics, there are 123 kinds of main TCM for treating BV, 133 kinds of main TCM for treating CV, and 84 kinds of main TCM for treating both diseases. And the main medicinal ingredients for treating BV and CV include alkaloid, glycosides, phenols, volatile oil, chlorogenic acid, flavonoids, pigments, and coumarin. TCM mechanisms for treating BV and CV are *in vitro* antibacterial experiments, penetration increase of other antimicrobial agents, intracellular solution leakage, improvement of body immunity, and treatment with integrating traditional Chinese and western medicine. Finally, the paper shows some feasible suggestions on the problems existing in the treatment of BV and CV with TCM.

[**Key words**] traditional Chinese medicine; bacterial vaginosis; candidal vaginitis; pathogenesis; treatment mechanism; advance of studies

阴道病又名阴道炎症,是妇科门诊多见和频繁发生的病症^[1-2],具体指阴道黏膜及黏膜下相关组织的炎症。妇女的健康阴道对细菌、真菌等病原微生物的入侵有天然防御能力,而当健康阴道的天然防御系统被破坏时,病原体趁虚而入,打破了菌群与阴道之间原有的生态平衡,某些致病菌在此适宜的生长条件下迅速生长,进而引发阴道炎症。但由于临床工作中诊断不正确、对治疗规范理解不透彻和对一些新的阴道感染、混合感染认识不足^[3],以及日常生活中妇女们对妇科疾病缺乏全面正确的认识,缺乏相关的自身保健,加之多种不良生活作息^[4-5]等,使生理健康每况愈下,导致一些女性常年病魔缠身,且反复发作^[6-8]或久治不愈,给个人的正常工作和学习、家庭生活带来诸多不便。临床上常见的阴道病有细菌性阴道病、假丝酵母菌性阴道病、滴虫性阴道病、老年性阴道病及幼女性阴道病^[9-10]。其中细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)和假丝酵母菌性阴道病(candidal vaginitis, CV)是常见性阴道病^[11-12]。目前,对于 BV 和 CV 的治疗方法有了一定的改进和提升,从原有的西药或者抗生素治疗到如今的完全中药方剂和中西药结合方剂治疗^[13-14],并且在预防 BV 和 CV 方面也有了不错的发展。但可用于治疗 BV 和 CV 的中药材种类繁多且治疗机制复杂,本文对常见的 BV 和 CV 的发病机

制、治疗 BV 和 CV 的常见中药及中药治疗 BV 和 CV 的治疗机制进行了分析,以期对反复发作的细菌性和霉菌性阴道病的治疗策略和新药研发提供新的思路。

1 阴道病发病机制

1.1 细菌性阴道病 BV 的发病机制尚不明确,现在公认的引起 BV 发病的主要机制有 3 种,一种是阴道加德纳菌数量的增加引起的,一种是由阴道加德纳菌和阴道阿拖波氏菌增加引起的,第 3 种是由阴道乳酸菌数量减少引起的。

1.1.1 阴道加德纳菌(*Gardnerella vaginalis*, GV)数量的增加 健康阴道的酸性环境是由乳酸来维持的,因为阴道上皮细胞产生的糖原可被乳酸菌转变成乳酸。当阴道内酸性环境被破坏,微生态平衡失调^[15],GV 等厌氧菌趁机繁殖,数量急速增加,超过正常的 100~1 000 倍,形成 GV 生物膜与乳酸杆菌产生竞争机制,它产生溶细胞素破坏阴道局部黏膜的 SIgA^[16],能产生唾液酸酶和脯氨酸胺酶,水解破坏阴道局部细胞,导致 BV 产生。其他少量致病细菌包括金黄色葡萄球菌,大肠埃希菌, B 型链球菌,生孢梭菌,其他各种厌氧菌及支原体等也生长过盛。由于乳酸杆菌菌群的优势地位被过度生长的 GV 及其他厌氧菌等所取代^[17],所以菌群间拮抗作用也就随之消失,即 GV 是导致 BV 的一个主要病原微

生物^[18]。

Silhavy 等^[19]研究认为 GV 作为 BV 病原微生物是有争议的,主要是由于 GV 的细胞结构特殊,它的细胞壁是由一个肽聚糖结构层和一个外膜结构层组成的复杂结构,其中,肽聚糖结构层排列为偏厚的革兰氏阳性菌的结构,而外膜是革兰氏阴性菌的结构,所以 GV 革兰染色是不定性的,能够在阳性和阴性之间改变,它的基因存在一定的可变性。不过大多数研究者认为,GV 感染的过程是 GV 扩散的过程,因为 GV 有着独特的细胞毒性及其在机体内形成生物膜的能力,且能导致耐药性产生。

1.1.2 阴道加德纳菌和阴道阿托波氏菌 (*Atopobium vaginae*, AV) 数量都增加且共存 Verhelst 等^[20]克隆 16 S rRNA 基因研究发现,BV 患者阴道中的微生物群落具有多样性,尤其以 GV 和 AV 的克隆子占较大比例,并指出这 2 个菌种在患 BV 的阴道中数量都增加且共存,说明了 GV 和 AV 的共存群落与 BV 病因有非常重要关系。Kusters 等^[21]用多重实时 PCR 检测 BV 研究发现,阴道分泌物中 GV 和 AV 的含量分别高达 96% 和 87%,即 GV 和 AV 是导致 BV 的 2 个主要病原菌。这表明 GV 和 AV 数量增加也会引起阴道疾病的发生。

1.1.3 产过氧化氢 (H_2O_2) 的阴道乳酸杆菌 (*Lactobacillus vaginalis*, LV) 的数量减少和功能退化 正常阴道内寄生着许多微生物,其中以产生 H_2O_2 的阴道乳酸杆菌占优势^[22-23]。阴道上皮细胞产生的糖原被乳酸杆菌转变成乳酸后具有抑制其他细菌生长的作用^[24],被称为细菌自净物质的 H_2O_2 可使细菌之间发生拮抗作用,其原理便是 H_2O_2 可借助过氧化物酶产生效果或直接杀死^[25-27]。在一种卤离子存在情况下,过氧化物酶能极大增强 H_2O_2 的杀菌能力。因此阴道乳酸菌的增加能明显减少女性阴道疾病的发生。但在特定条件下,阴道内的乳酸菌也会减少。Fettweis 等^[28]研究表明溶源性乳酸杆菌菌株在诱导的情况下会释放出噬菌体,诱导因素通常是苯并芘的代谢产物。健康女性阴道内的乳酸杆菌(内源性)数量在噬菌体被诱导溶源性乳酸杆菌释放之后便逐渐降低。Yamamoto 等^[29]和 Lamont 等^[30]研究发现,青春期女性体内的乳酸杆菌数量有时极低也不一定构成异常状态,原因可能是受某些甾体类激素影响,致使阴道黏膜变厚,糖原含量随之增加,导致乳酸和 H_2O_2 含量较高。Devillard 等^[31]研究发现,雌激素在更年期时分泌减少,阴道上皮细胞萎缩,pH 增加,生殖系统功能逐渐衰退,乳酸杆菌

数量虽正常但生产 H_2O_2 的能力减退, H_2O_2 的浓度也随之降低。O'Hanlon 等^[32]研究发现,乳酸杆菌在低氧条件下生产 H_2O_2 的能力也会降低且几乎检测不到。因此阴道内乳酸菌数量增减与阴道疾病具有一定的关联,但不存在必然关系。

从 BV 的发病机制可以看出,BV 的发生主要是由于阴道菌群失调的结果^[33-34],因此恢复患者阴道微生态环境平衡,保持阴道的正常微生态环境,是治愈 BV 的关键所在^[35]。

1.2 假丝酵母菌性阴道病 CV 即外阴阴道假丝酵母菌病(Vulvovaginal Candidiasis, VVC),主要是由白色念珠菌(*Candida albicans*, CA)造成的一种频繁发生的外阴阴道念珠菌炎症性疾病^[36-37]。此外,其他致病真菌还包含克柔氏念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、伪热带念珠菌、光滑念珠菌、星形念珠菌和季也蒙菌等。CA 是一种在正常人机体中总数较少、不引起疾病的腐败物寄生真菌,且为双相菌(菌丝相和酵母相)。CA 要实现最快速度增殖,仅有当环境的 pH 变为 5.5。但健康女性阴道的 pH 较低,在 3.7 ~ 4.2,这对于阴道发挥自洁功能非常有利。

CA 会在糖原多,酸度高的阴道内时大量繁殖,因此,易于患 CV 的人群大多数都出现以下情况:糖尿病、妊娠、肥胖、肾上腺或甲状腺功能减退等。长期使用免疫抑制剂、甾体激素、广谱抗生素^[38]、避孕药等,人体内菌群发生失调是必然的结果,最终影响了阴道内各类微生物之间互相制约的关系。CV 的显现有一个演变过程:首先是阴道 pH 环境变为 5.5,接着是 CA 急剧的生长导致其大量繁殖^[39-40],最后是酵母状 CA 渐渐变为菌丝状 CA 引发 CV。另外,重大的传播性病症、维生素 B 族类物质欠缺等都是 CA 快速增殖的有利因素。此病还可以通过性传播,夫妻双方往往同时患病。CA 也可以通过浴巾、浴盆、公共浴池和公共厕所的坐便器,使用不干净医疗器械、敷料和卫生用品等传染。

现在公认的可能的 CV 发病过程^[41]主要包含:附着宿主细胞表面、形成菌丝和芽管、分泌蛋白酶、出现炎症反应、发生菌落转换。

第一,附着宿主细胞表面。CA 附着在宿主细胞(阴道上皮细胞)表面是病原菌入侵机体的第一步,也是极重要环节。虽然 CA 好像天生具有轻松寄居于阴道黏膜表面的本领,但妇女的个体化差异程度决定了宿主细胞表面在接受 CA 的水平也存在着较大的差别。CA 细胞壁的重要组成部分甘露糖蛋白使其拥有附着性,并借助于宿主细胞的糖蛋白

受体实现附着作用(也名黏附作用),而静电引力和疏水力也是不可或缺的。

第二,形成菌丝和芽管。由于菌丝是 CA 获取营养物质的有效方式,所以当 CA 成功黏附于宿主细胞表皮后,意味着酵母状(CA)便会开始逐步转变为菌丝状,同一时间,也就形成了假菌丝和芽管。芽管的出现和完整形成标志着 CA 附着于宿主细胞表皮的本领较大提升了。总之,形成的芽管和假菌丝,使其对宿主黏膜细胞表皮的破坏程度大大增强。假如发芽的外源性或者内源性因素增加了,可能发生有症状的 CV。反之,则无症状的急性 CV 就有可能显现。

第三,分泌蛋白酶。酶是生物进行生命活动不可缺少的东西,由 CA 分泌的某些蛋白酶类,如分泌性门冬酰蛋白酶等在 CA 感染中可能有辅助附着上皮细胞和造成上皮细胞损伤作用。在体外培养的 CA 感染的阴道上皮细胞 SaPI-Sap6 均有分泌 Sap 抑制因子抑肽素 A(pepstainA)等,抑肽素可以明显减少 CA 造成的阴道上皮破坏。与口腔 CA 感染比较,SaPI,SaP3 和 SaP8 基因在阴道 CA 感染时更易表达。

第四,出现炎性反应。炎性反应是病原微生物作用于机体后产生的一系列不良表现,如:局部血管通透性增高及血管扩张,局部水肿及细胞浸润等。这些现象的出现是由于 CA 菌体通过激活补体旁路途径,并随后产生过敏毒素和补体趋化因子。在局部聚集的吞噬细胞会吞噬细菌,释放一些溶酶体酶类物质,导致局部组织受损。无症状的阴道寄居向有症状的 CV 转化的具体过程是其发病机制的关键所在。CA 在无症状的带菌状态下主要呈酵母状,此时细菌数量也相对较少,寄居处有保护作用的菌丝与 CA 存在,及防御系统之间保持有效的平衡。当出现有症状的 CV 时,就说明存在某些因素使局部防御系统能力减弱或 CA 毒性增强。

第五,发生菌落转换。CA 为高频表型变异,在不同情况下会展现不同菌落形态包括菌落的大小、光泽、形状、透明程度、质地、边缘和颜色等,菌落的转换往往让 CA 的致病能力增强。当白色菌落转变为不透明菌落时,后者与前者相比较,菌落中的细胞表型不同,对真菌药物的抗药性、CA 毒力都增强,而 CA 毒力的体现常常在附着宿主细胞表面、形成菌丝和芽管、产生相关酶类的能力上。

2 对治疗 BV 和 CV 中药的比较及中药主要药用成分

对现今已报道的用于治疗 BV 和 CV 的主要中

药进行了统计,并把能够治疗这两种阴道病的相同中药和不同中药进行归纳总结^[42-51]。能够治疗 BV 的主要中药有 123 种,能够治疗 CV 的主要中药有 133 种,能够治疗这 2 种病的主要中药有 84 种。这些药物中,不同种类的药物用于治疗 BV 和 CV 的成分也是不尽相同的。主要药用成分为生物碱的中药有苦参、山豆根^[47]、黄连(小檗碱)^[48]、白鲜皮、半枝莲^[49]、淫羊藿;主要药用成分为苷类的中药有黄芩、连翘(脂苷)^[48]、人参(皂苷)、柴胡(皂苷 d)、杜仲(桃叶珊瑚苷)^[50]、淫羊藿、山茱萸、三七(皂苷)、白头翁(皂苷);主要药用成分为酚类的中药有败酱草(单宁)、丁香^[46]、五倍子(没食子酸和单宁)、石榴皮(单宁)、麝香^[51]、拳参(没食子酸)、虎杖(白藜芦醇)、儿茶(儿茶素);主要药用成分为挥发油(精油)的中药有连翘、苍术、肉桂、紫苏叶^[52]、山苍子、花椒、柴胡^[53]、地肤子、藿香^[54]、艾叶^[55]、薏苡仁、石菖蒲^[56]、陈皮、薄荷、千里光、苍耳子;主要药用成分为绿原酸的中药有蒲公英^[57]、忍冬藤^[58]、金银花、杜仲;主要药用成分为黄酮的中药有黄柏(黄酮醇苷)、当归^[59]、石榴皮、野菊花^[60]、甘草、黑豆、女贞子;主要药用成分为色素的中药有红枣^[61]、黑豆;主要药用成分为香豆素的中药有紫花地丁、白芷^[62];其他药用成分的中药有穿心莲(内脂)^[42]、板蓝根(有机酸)^[63]、肉桂(醛)^[64]、蒲公英(脂溶性成分)^[65]、茯苓(三萜类物质)、五味子(乙素)、大黄(大黄素)、白果(抗菌蛋白)、半夏(凝集素)^[66]、锦灯笼(酸浆苦素)^[67]、黄精(多糖)、乌梅(熊果酸)。见表 1。

3 中药治疗 BV 和 CV 机制

恢复正常的阴道微生物生态环境是治愈阴道病的根本,而中药对阴道病的治疗恰好从这个目的出发,大多采用全身系统治疗结合阴道局部给药法进行施治,但中药治疗 BV 和 CV 的机制较为复杂,以下几点是对中药治疗阴道病机制简单总结。

3.1 体外抑菌实验 中药提取物对阴道病原菌的生长具有一定的抑制作用。这方面的报道较多,如李娟等^[68]从单味中药体外抑菌活性总结发现,中药对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、链球菌、肺炎克雷伯菌和 CA 等 23 个菌种都具有一定的抑制和杀灭作用。Gavanji 等^[69]研究发现,蜂胶提取物可以有效控制 CA 的增殖。Ezzat 等^[70]研究发现,3 种精油(茴香、薄荷、柠檬)和东北针叶树叶片的甲醇提取物对 CA 的生长有抑制作用。

3.2 其他抗菌药物渗透率增加 中药通过抑制

表 1 用于治疗 BV 和 CV 的中药品种

Table 1 Traditional Chinese medicine varieties for treatment of BV and CV

项目	细菌性阴道病 (BV)	假丝酵母菌性阴道病 (CV)
相同中药	苦参、蛇床子 ^[15,44] 、乳香、没药 ^[15,45] 、黄柏、山药、百部、牡丹皮、泽泻、苍术、当归、柴胡、茯苓、荆芥、茵陈、牛膝、地肤子、石榴皮、败酱草、滑石粉、白鲜皮、蒲公英、野菊花、紫花地丁、车前子 ^[41,44] 、白头翁 ^[50] 、黄芩、连翘、藿香、丁香、花椒、硼砂、木通、椿皮、冰片、艾叶、白矾、青黛、黄连、雄黄、蛤壳、牛黄、枳壳、稀签草、补骨脂、薏苡仁、徐长卿、五倍子、金银花、马鞭草、绵马贯众、金龙胆草 ^[42] 、杜仲、芡实、红花、党参、玄参、龙骨、石菖蒲、鸡冠花、玄明粉 ^[44] 、白芍 ^[44,45] 、黄芪、狗脊、人参、陈皮、麝香、石膏、薄荷、甘草、桅子、知母、白芷、大黄、赤芍、白术、三七、海螵蛸、益母草、金樱子、鱼腥草、冤丝子、桑螵蛸、北刘寄奴 ^[41,45]	
不同中药	虎杖、桃仁、白果、续断、麦冬、板蓝根 ^[44] 、大枣、黑豆、阿胶、升麻、重楼、熟地黄、荆芥炭、仙鹤草、茜草、紫苏叶、五味子、鸡内金、地榆、王不留行 ^[45] 、穿心莲 ^[42] 、黄丹、稻芽、半夏、蜂蜡、辣蓼、樟脑、猪苓、珍珠母、锦灯笼、桑寄生、草珊瑚、猪牙皂、毛冬青、半枝莲、忍冬藤、使君子、延胡索、两面针	儿茶、狼毒、天麻、干姜蟾酥、黄精、血竭、皂矾、肉桂、防风、乌梅、鹤虱、延胡索、朱砂、郁金、蝉蜕、芒硝、紫草、秦皮、藜蒿、拳参、桂枝、大血藤、南沙参、马兜铃、粉草藤、千里光、赤石脂、淫羊藿、木芙蓉、威灵仙、苦楝皮、大青叶、山茱萸、土槿皮、山豆根、苍耳子、蒺藜 ^[41] 、香附、槟榔、雷丸、通草、蜂房、女贞子、冬瓜皮、胡黄连、白藜芦、皂角刺、急性子 ^[43] 、川楝子 ^[46]

病原菌生物膜的形成,增加其他抗菌药物的渗透率,从而提高药物作用效果。官妍等^[71-72]研究发现,①适当浓度的中药复方百肤青可以显著提高细菌性阴道病生物膜渗透性;②3种中药复方体外对 CA 生物膜形成有显著的抑制作用。施高翔等^[42]研究发现,穿心莲内酯衍生物炎琥宁能抑制大鼠体内 CA 生物膜,原因可能是其抑制或干扰了 CA 黏附相关基因的转录以及表达,从而抑制 CA 黏附及生物膜的形成。

3.3 细胞内溶物外漏 中药使病原菌的形状改变,细胞壁脱落,导致细胞外有内溶物溢出。赵强等^[73]利用透射电镜观察经秀痛花提取浓缩液作用后的大肠埃希菌形态研究表明,菌体变为球形或不规则形状,其细胞壁变薄并伴有部分脱落或消失,外观呈毛刺状,布局不清楚,个别地方凹陷变形,一些内溶物外漏。细菌细胞壁的合成需要丙氨酸消旋酶的参与,这是细菌繁殖的关键之处。王敏兰^[74]筛选以来源于假单胞杆菌 YZ26 的重组丙氨酸消旋酶 His-Alr 为靶标的中药抗菌成分,结果显示:虎杖结合到丙氨酸消旋酶上的提取物具有抑制活性,抑制率达到 40%。

3.4 机体免疫力提高 中药能通过提高阴道内 β -防御素的表达水平,维持阴道内环境,提高机体免疫力或直接提高机体免疫力来达到抗感染的效果。近年来在人体发现的 β -防御素是一类小分子内源性抗微生物多肽,是机体先天免疫防御系统的重要组成部分,具有很强的抗真菌、细菌、病毒等多种微生物活性,对女性生殖系统抵抗微生物感染、维持生殖健康等免疫防御反应起重要作用^[75-76]。Pivaresi 等^[77]体外实验研究发现,加热灭活的 CA 和酵母多糖刺激,均可使阴道上皮细胞中 β -防御素的产生和表达水平上调。王新等^[78]研究认为,以黄芩、秦皮、

苦参和白头翁为主药的中药增效抗菌复方对小鼠非特异性免疫和特异性免疫功能均有增强作用。

3.5 中西医结合治疗 中药能增加 β -内酰胺类抗生素对细菌的敏感性,从而抑制它们的生长。潘婕等^[79]文中罗氏采用联合 β -内酰胺类抗生素方法研究发现,筛选的增敏剂(没食子酸、黄藤素)可提升 β -内酰胺类抗生素对产 ESBLs(超广谱 β -内酰胺酶)大肠埃希菌的敏感性。但仅仅使用没食子酸或黄藤素对产 ESBLs 大肠埃希菌无明显效果。MRSA 即耐甲氧西林金黄色葡萄球菌是阴道病难以痊愈的一个重要因素^[80],董燕^[81]研究发现,中药抗菌增敏剂夏枯草与 MRSA 多重耐药蛋白 PBP2a 有较高结合力、与苯唑西林联合抗 MRSA 有较好的效果;她又从夏枯草分离获得 SP2(一种水溶性成分),其具有使 β -内酰胺类抗生素对 MRSA 敏感性恢复的效果。

4 问题与展望

近年来,由于 BV 和 CV 患者的不规范治疗,造成阴道病多次复发。中药虽可辨证论治,疗效稳定且较好、副作用极少,患者易接受,但还存在一定的问题(除了显效慢):①需要构建最合适的动物模型是阴道病基础研究中亟待解决的问题。②中药治疗存在许多缺陷,如口服汤剂大多口味较苦且煎煮时不方便、起治病作用的具体成分不清楚、药物药剂量不易掌控等。在未来的临床上需研发出疗效稳定确切、使用便捷的新剂型且对其苦味应适当遮掩,并对中药中起治病作用的具体成分进行研究确定及药剂量精确掌握。③中药诊断治疗的研究尚未形成规范的理论体系,缺乏统一的诊断,分型及疗效评定标准,且对整个病理过程的深入研究较少。在后期应注重对中药治疗阴道病的诊断治疗研究建立规范统一的标准及深度机制研究。④重建阴道微生态环境是恢复阴道防御功能的关键,也是治疗阴道病的根本。

为了使患病和复发的人数减少,预防阴道病对于广大女性尤为重要。所以,适当的采取一些措施包括增强对阴道病的全面认识、注重平时个人经期卫生、正确使用抗生素和其他药物、定期进行检查^[82-84]、规律生活和饮食、经常锻炼身体等等,都会对阴道疾病的预防产生一定的帮助。

在我国新经济时代的条件下,随着中医药的迅速发展和大众生活的日渐需求,中医药工作者已开始逐步深切研究中药对阴道病的治疗,相信在不远的将来,中药治疗阴道病的应用前景将会越来越广阔,中药的药用价值也必定会获得更普遍的应用。

【参考文献】

[1] Stockdale C K. Clinical spectrum of desquamative inflammatory vaginitis [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2010, 12(6): 479-483.

[2] Theodoropoulos D S, Stockdale C K, Duquette D R, et al. Inhalant allergy compounding the chronic vaginitis syndrome: characterization of sensitization patterns, comorbidities and responses to sublingual immunotherapy [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(3): 541-548.

[3] 张慧英, 薛凤霞. 阴道炎性疾病治疗中的过度与不足 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(7): 506-509.

[4] Guaschino S, Benvenuti C. Sophy project: an observational study of vaginal pH, lifestyle and correct intimate hygiene in women of different ages and in different physiopathological conditions [J]. *Minerva Ginecol*, 2008, 60(2): 353-362.

[5] 王娜梅, 崔琳, 马春芬, 等. 苦参凝胶联合氟康唑胶囊治疗霉菌性阴道炎的临床观察 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(5): 978-980.

[6] Hilbert D W, Smith W L, Paulish-Miller T E, et al. Utilization of molecular methods to identify prognostic markers for recurrent bacterial vaginosis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016, 86(2): 231-242.

[7] YANG S, ZHANG Y, LIU Y, et al. Clinical significance and characteristic clinical differences of cytolytic vaginosis in recurrent vulvovaginitis [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2016, 82(2): 137-143.

[8] Minooianhaghghi M H, Sepehrian L, Shokri H. Antifungal effects of *Lavandula binaludensis* and *Cuminum cyminum* essential oils against *Candida albicans* strains isolated from patients with recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. *J Med Mycol*, 2016, 27(1): 65-71.

[9] Shaaban O M, Youssef A E A, Khodry M M, et al. Vaginal douching by women with vulvovaginitis and

relation to reproductive health hazards [J]. *BMC Women's Health*, 2013, 100(1): 1-6.

[10] Derbent A U, Ulukanligil M, Keskin E A, et al. Does vaginal irrigation with saline solution in women with infectious vaginitis contribute to the clinical and microbiological results of antibiotic therapy? [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 73(3): 205-208.

[11] 付婷婷, 吴建元, 王黎, 等. 从中药筛选治疗阴道炎的抗菌组方 [J]. *中药材*, 2006, 29(9): 931-936.

[12] Verstraelen H, Verhelst R, Vanechoutte M, et al. Group a streptococcal vaginitis: an unrecognized cause of vaginal symptoms in adult women [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284(1): 95-98.

[13] 任桂华, 张静. 加味桂芍四妙汤配合中药外洗治疗复发性霉菌性阴道炎临床观察 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(6): 1467-1468.

[14] 谭荣芬, 袁超燕, 李素萍. 女性生殖道细菌性阴道病中西医结合治疗的临床分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(7): 1654-1656.

[15] 张岱, 林怀宪, 刘朝晖, 等. 复方沙棘籽油栓治疗细菌性阴道病的临床研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(2): 146-149.

[16] Muzny C A, Schwebke J R. *Gardnerella vaginalis*: still a prime suspect in the pathogenesis of bacterial vaginosis [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2013, 15(2): 130-135.

[17] Heczko P B, Tomusiak A, Adamski P, et al. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *BMC Women's Health*, 2015, 15(1): 115-119.

[18] Bautista C T, Wurapa E, Sateren W B, et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections [J]. *Military Med Res*, 2016, 3(1): 93-103.

[19] Silhavy T J, Kahne D, Walker S. The bacterial cell envelope [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(5): a000414.

[20] Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis [J]. *BMC Microbiology*, 2004, 4(1): 16-26.

[21] Kusters J G, Reuland E A, Bouter S, et al. A multiplex real-time PCR assay for routine diagnosis of bacterial vaginosis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(9): 1779-1785.

[22] Vitali B, Pugliese C, Biagi E, et al. Dynamics of vaginal bacterial communities in women developing bacterial vaginosis, candidiasis, or no infection,

- analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and real-time PCR [J]. Appl Environ Microbiol, 2007, 73(18): 5731-5741.
- [23] Sekirov I, Russell S L, Antunes L C M, et al. Gut microbiota in health and disease [J]. Physiol Rev, 2010, 90(3): 859-904.
- [24] O'Hanlon D E, Moench T R, Cone R A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11(1): 200-208.
- [25] Razzak M S, Al-Charrakh A H, Al-Greitty B H. Relationship between lactobacilli and opportunistic bacterial pathogens associated with vaginitis [J]. N Amer J Med Sci, 2011, 3(4): 185-192.
- [26] Sudha M R, Yelikar K A, Deshpande S. Clinical study of *Bacillus coagulans* unique IS-2 (ATCC PTA-11748) in the treatment of patients with bacterial vaginosis [J]. Indian J Microbiol, 2012, 52(3): 396-399.
- [27] Novakov M A, Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women [J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 292(2): 371-376.
- [28] Fettweis J M, Serrano M G, Girerd P H, et al. A new era of the vaginal microbiome; advances using next-generation sequencing [J]. Chem Biodivers, 2012, 9(5): 965-976.
- [29] Yamamoto T, ZHOU X, Williams C J, et al. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women [J]. J Pediatr Adol Gynec, 2009, 22(1): 11-18.
- [30] Lamont R, Sobel J, Akins R, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques [J]. BJOG, 2011, 118(5): 533-549.
- [31] Devillard E, Burton J P, Hammond J A, et al. Novel insight into the vaginal microflora in postmenopausal women under hormone replacement therapy as analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 117(1): 76-81.
- [32] O'Hanlon D E, Lanier B R, Moench T R, et al. Cervicovaginal fluid and semen block the microbicidal activity of hydrogen peroxide produced by vaginal lactobacilli [J]. BMC Infect Dis, 2010, 10(1): 120-130.
- [33] FAN A, YUE Y, GENG N, et al. Aerobic vaginitis and mixed infections; comparison of clinical and laboratory findings [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 287(2): 329-335.
- [34] Martin D H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease [J]. Amer J Med Sci, 2012, 343(1): 2-9.
- [35] XIA Q, CHENG L, ZHANG H, et al. Identification of vaginal bacteria diversity and its association with clinically diagnosed bacterial vaginosis by denaturing gradient gel electrophoresis and correspondence analysis [J]. Infect Genet Evol, 2016, 44(3): 479-486.
- [36] Paul L, Fidel J. Immune regulation and its role in the pathogenesis of candida vaginitis [J]. Curr Infect Dis Rep, 2003, 5(6): 488-493.
- [37] 吴文湘, 廖秦平. 阴道炎的诊治进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(12): 949-952.
- [38] 任桂华, 张静. 加味桂芍四妙汤配合中药外洗治疗复发性霉菌性阴道炎临床观察 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(6): 1467-1468.
- [39] Syed T S, Braverman P K. Vaginitis in adolescents [J]. Adolescent Med Clin, 2004, 15(2): 235-251.
- [40] Powell A M, Nyirjesy P. Recurrent vulvovaginitis [J]. Best Practice Res Clin Obst Gynaecol, 2014, 28(7): 967-976.
- [41] 陈江美丽. 扶正解毒法治疗外阴阴道假丝酵母菌病的理论与临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [42] 施高翔, 严园园, 邵菁, 等. 穿心莲内酯衍生物炎琥宁对大鼠体内白念珠菌生物膜的影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2924-2929.
- [43] 孙晓杰. 中药阴道冲洗配合纳药法治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [44] 潘旭. 阴道灌洗纳药法治疗细菌性阴道病的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [45] 付颖玥. 苦荬洁阴凝胶治疗细菌性阴道病(湿热下注证)的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [46] 张晓芬, 张超云. 白头翁汤加味综合治疗复发性念珠菌性阴道病 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 279-281.
- [47] 戴五好, 钱利武, 杨士友, 等. 苦参、山豆根生物碱及其总碱的抑菌活性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 177-180.
- [48] 万江帆, 唐春萍, 沈志滨, 等. 中药单体联用抗真菌药物抗耐药白色念珠菌的研究现状 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 28-33.
- [49] 王桂玲, 房建强, 边书芹, 等. 半枝莲中总生物碱的提取及抑菌作用的初步研究 [J]. 中成药, 2013, 35(6): 1315-1319.
- [50] 郑杰, 刘端, 赵肃清, 等. 杜仲叶桃叶珊瑚苷的酶法提取及其抑菌活性 [J]. 中药材, 2012, 35(2): 304-306.
- [51] 王娣, 谢海伟, 曹珂珂, 等. 麝香草酚抑菌活性及其影响因素研究 [J]. 食品工业科技, 2012, 14(4):

- 96-99.
- [52] 李娅男,吕飞,梁浩,等. 4种植物精油体外抑菌活性及其稳定性的研究[J]. 北京化工大学学报:自然科学版, 2012,39(3):81-85.
- [53] 刘泽坤,陈海霞,李兵兵,等. 烟台柴胡挥发油的 GC-MS 分析及抑菌活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(21):123-126.
- [54] 万峰,彭成,曹小玉,等. 广藿香精油对金黄色葡萄球菌的抑菌活性及机制研究[J]. 中成药, 2014,36(7):1376-1381.
- [55] 甘昌胜,尹彬彬,张靖华,等. 艾叶精油蒸馏制取对相应水提液活性成分的影响及其抑菌性能比较[J]. 食品与生物技术学报, 2015,34(12):1327-1331.
- [56] 李娟,刘清茹,肖兰,等. 湖南产石菖蒲和水菖蒲挥发油成分分析和抑菌活性检测[J]. 中成药, 2015,37(12):2778-2782.
- [57] 梁引库. 巨大型蒲公英绿原酸的分离纯化及其抑菌实验研究[J]. 食品科技, 2013,38(6):227-230.
- [58] 李瑞国,王彩君. 忍冬不同器官绿原酸提取及抑菌作用[J]. 时珍国医国药,2012,23(5):1196-1197.
- [59] 李谷才,魏文亭,高堂杰,等. 当归总黄酮提取及其体外抑菌活性研究[J]. 时珍国医国药, 2011,22(2):310-311.
- [60] 刘佳. 野菊花黄酮的提取及抑菌活性研究[J]. 食品工业, 2015,36(7):21-24.
- [61] 郑安然,邵佩兰,周华佩,等. 红枣色素抑菌作用的研究[J]. 食品工业科技, 2016,37(20):126-129.
- [62] 周淑敏. 白芷香豆素的提取及其抑菌活性研究[J]. 食品工业, 2014,35(3):141-144.
- [63] 胡晓燕,刘明华,孙琴,等. 板蓝根抑菌活性部位的谱效关系研究[J]. 中草药, 2013,44(12):1615-1620.
- [64] 张赟彬,刘笑宇,姜萍萍,等. 肉桂醛对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用及抑菌机制研究[J]. 现代食品科技, 2015,31(5):31-35.
- [65] 梁引库. 巨大型蒲公英根脂溶性成分的抗氧化活性及抑菌实验研究[J]. 食品工业科技, 2013,34(12):153-156.
- [66] 张小团,严静,高鸿,等. 半夏蛋白的提取工艺及其凝集素的抑菌研究[J]. 西南师范大学学报:自然科学版, 2015,40(6):43-48.
- [67] 王英臣. 酸浆宿萼中酸浆苦素抑菌稳定性的研究[J]. 食品科学, 2014,35(7):68-71.
- [68] 李娟,李晓东,杨丽霞,等. 单味中药体外抑菌活性的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(11):283-286.
- [69] Gavanji S, Larki B. Comparative effect of propolis of honey bee and some herbal extracts on *Candida albicans* [J]. Chinese J Integ Med, 2015,23(3):201-203.
- [70] Ezzat S M. *In vitro* inhibition of *Candida albicans* growth by plant extracts and essential oils [J]. World J Microb Biot, 2001,17(7):757-759.
- [71] 官妍,程惠娟,汪长中. 中药复方百肤青对细菌性阴道病生物膜渗透性的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2007,34(2):236-237.
- [72] 官妍,汪长中,沈非,等. 抗霉菌性阴道病三种中药复方体外对白色念珠菌生物膜形成的影响[J]. 时珍国医国药, 2010,21(5):1176-1177.
- [73] 赵强,余四九,王廷璞,等. 响应面法优化秃疮花中生物碱提取工艺及抑菌活性研究[J]. 草业学报, 2012,21(4):206-214.
- [74] 王敏兰. 以丙氨酸消旋酶为靶标的中药抗菌成分的筛选[D]. 太原:山西大学, 2013.
- [75] Wiesenfeld H C, Heine R P. Association between elevated neutrophil defensin levels and endometritis [J]. Infect Dis, 2002,186(6):792-797.
- [76] 王文,狄文,廖秦平,等. 外阴阴道假丝酵母菌病患者阴道人类防御素分泌及发病相关因素的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2008,43(7):486-489.
- [77] Pivaresi A, Nagy I, Koreek A, et al. Microbial compounds induce the expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines and human beta-defensin-2 in vaginal epithelial cells [J]. Microbes Infect, 2005,7(9):1117-1127.
- [78] 王新,崔一喆,邵红,等. 中药增效抗菌复方对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国预防兽医学报, 2011,33(6):490-492.
- [79] 潘婕,刘增援,梁政,等. 赤芍水提物与抗菌药联合对耐药大肠埃希菌抑菌作用的研究[J]. 中国畜牧兽医, 2015,42(11):3080-3086.
- [80] Bree L, Rijen M, Coertjens H, et al. MRSA as a rare cause of vaginitis [J]. Infection, 2015,43(6):747-750.
- [81] 董燕. 以 MRSA 多重耐药蛋白 PBP2a 为靶点从中药中寻找抗菌增敏剂的实验研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2008.
- [82] HAN C, WU W J, FAN A P, et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2015,291(2):251-257.
- [83] LI X D, WANG C C, ZHANG X J, et al. Risk factors for bacterial vaginosis: results from a cross-sectional study having a sample of 53,652 women [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014,33(9):1525-1532.
- [84] Asuk A A, Agiang M A, Dasofunjo K, et al. The biomedical significance of the phytochemical, proximate and mineral compositions of the leaf, stem bark and root of *Jatropha curcas* [J]. Asian Pacific J Trop Biomed, 2015,5(8):650-657.

[责任编辑 邹晓翠]