

紫花洗剂治疗阴道炎的实验研究

朱建伟*, 张希林, 李贵海, 李 岩, 陆永辉
(山东省中医药研究院, 山东 济南 250014)

[摘要] 目的: 了解紫花洗剂对实验性阴道炎的治疗作用。方法: 体外实验用 1:2 稀释法对多种阴道常见致病菌进行抑菌实验, 计算相应的 MIC。体内实验用 3 种阴道常见菌混合液给家兔阴道内注入, 造成局部感染。然后经阴道给药, 每日 2 次, 连续 10d。于第 3、6、9d 分别进行 3 次阴道分泌物检查。末次给药后 2h 处死动物, 解剖分离阴道, 进行病理组织学检查。结果: 体外实验显示紫花洗剂对多种阴道致病菌有明显抑制作用。体内实验显示, 紫花洗剂可以减轻感染性阴道炎的局部炎症, 使相关细菌病毒的检出明显减少, 局部病理组织学改善。结论: 紫花洗剂能杀灭多种阴道致病菌, 并对抗多种细菌真菌混合感染造成的实验性阴道炎。

[关键词] 紫花洗剂; 阴道炎; 体外抗菌

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)01-0044-03

紫花洗剂是我院根据临床验方自行研制的妇科炎症外用药物, 主要由紫花地丁、黄连、苦参、蛇床子等中药组成, 具有清热解毒, 杀虫止痒之功效。本文介绍紫花洗剂对阴道常见致病微生物的体外抗菌作用和对家兔感染性实验性阴道炎的保护作用。

1 实验材料

1.1 药物与试剂 紫花洗剂, 系中药复方制剂, 由山东中医药研究院中药研究室提供, 批号 20000205。药味组成: 紫花地丁 50g、黄连 30g、公英 15g、白鲜皮 10g、沉香 10g、黄柏 30g、苦参 20g、当归 10g、蛇床子

10g, 蒸馏提取挥发油, 水煎液经 70% 醇沉, 过滤后合并成 1000mL, 质检含小檗碱 $\geq 1.6\text{mg/mL}$ 。洁尔阴洗液, 成都恩威世享制药有限公司产品, 批号 991203。甲硝唑, 济南利民制药总厂产品, 批号 990907。

1.2 实验动物 新西兰白兔, 由山东省农业科学研究院种兔场提供。

1.3 实验菌株 金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、大肠杆菌(ATCC25922)、乙型链球菌、白色念珠菌、淋病双球菌。标准菌株由中国药品生物制品检定所提供, 临床菌株由山东省立医院分离和山东省卫生防疫站制备。

2 实验方法

2.1 体外抑菌实验^[1,2] 取药品做 2 倍比稀释(平皿法), 多点定量接种加入标准菌液, 37℃恒温箱中

[收稿日期] 2004-11-30

[通讯作者] 朱建伟, Tel: (0531) 88227187; E-mail: jianwei777@

培养 7d, 同时设洁尔阴对照和菌种对照同样培养 7d, 观察各浓度的抑菌效果。

2.2 实验性(感染性) 家兔阴道炎的治疗作用^[3,4]
取体重 2.4~ 3.0kg 雌性家兔 36 只, 留 4 只作为正常对照组, 其余 32 只分别给予按 1: 1: 1 混合的溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌培养菌液, 以 16 号针头外包乳胶管将混合菌液注入家兔阴道内, 插入深度为 6cm。每只家兔的注入容量为 0.4mL 混合菌液, 注入菌液后自由活动, 8h 后再用相同方法重复感染一次。3d 后取其阴道分泌物做镜检及培养, 阴道分泌物 3 种菌检都为阳性者为合格受试动物。将检验阳性的 27 只合格动物随机分为 4 组, 模型组、原浓度紫花洗剂组、50% 浓度紫花洗剂组和 20% 洁尔阴对照组。其中除 50% 紫花洗剂组 6 只动物外, 其余各组都是 7 只动物。每只于每日 8Am 和 8Pm 各给药一次, 连续给药 10d, 对照组给与等容量生理盐水。给药方法是动物仰卧位, 用 16 号针头套

乳胶管冲洗阴道, 插入深度为 7cm, 给药容积都是每只 2mL, 每次给药后动物立即自由活动任由药液流出, 不进行清洁冲洗。分别于给药后的第 3、6、9d 各取阴道分泌物做为给药后第 1、2、3 次菌检和培养, 每只每次取 3 个试样同时进行检验。末次给药后 2h, 处死所有动物, 解剖各家兔阴道, 沿阴道纵轴剖开, 肉眼观察阴道和子宫颈处粘膜有无充血红肿、水肿、脓肿, 然后用 10% 甲醛固定做病理组织学检查。

3 结果

3.1 体外抑菌实验 紫花洗剂与对照药物洁尔阴洗剂体外抑菌实验结果见表 1。

3.2 紫花洗剂对感染性阴道炎的作用

3.2.1 镜检和培养 给药后第 3、6、9d 各取阴道分泌物做为给药后第 1、2、3 次菌检和培养, 每只每次取 3 个试样, Fisher 直接概率法^[5] 进行组间差异的显著性检验(单侧检验)。各种细菌的检出动物数见表 2。

表 1 紫花洗剂的体外抑菌效果(含生药 180.5mg/mL)

菌种	1: 2		1: 4		1: 8		1: 16		1: 32		1: 64		菌种对照	
	Z	J	Z	J	Z	J	Z	J	Z	J	Z	J	Z	J
金黄色葡萄球菌	--	--	--	--	--	--	--	±	+	+	+	+	+	+
乙型链球菌	--	--	--	--	--	--	--	--	+	+	+	+	+	+
大肠杆菌	--	+	--	+	--	+	--	+	+	+	+	+	+	+
淋病双球菌	--	+	--	+	--	+	±	+	+	+	+	+	+	+
白色念珠菌	--	--	--	--	--	--	--	--	+	--	+	+	+	+

注: 顶行表示原浓度药液的稀释倍数; Z 表示紫花洗剂, J 表示洁尔阴洗剂; -- 表示无相应菌生长, + 表示有相应菌生长, ± 表示有微弱生长。

表 2 紫花洗剂对家兔阴道感染致病菌的作用(镜检结果)

组别	溶血性链球菌			金黄色葡萄球菌			白色念珠菌		
	1 次	2 次	3 次	1 次	2 次	3 次	1 次	2 次	3 次
模型对照组	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7
紫花洗剂组	5/7	2/7 ¹⁾	0/7 ³⁾	7/7	3/7 ¹⁾	0/7 ³⁾	5/7	2/7 ¹⁾	1/7 ²⁾
50% 紫花洗剂组	4/6	1/6 ²⁾	0/6 ³⁾	5/6	3/6	1/6 ²⁾	4/6	2/6 ¹⁾	1/6 ²⁾
20% 洁尔阴组	6/7	3/7 ¹⁾	2/7 ¹⁾	7/7	4/7	3/7 ¹⁾	6/7	2/7 ¹⁾	0/7 ³⁾

注: 栏中数据表示, 检出动物只数/被检动物总数; 与对照组相比: ¹⁾ P < 0.05; ²⁾ P < 0.01; ³⁾ P < 0.001。

培养结果显示, 紫花洗剂阴道冲洗给药, 对 3 种阴道致病菌都有明显的抗菌作用, 感染模型组大部分动物 3 种致病菌培养始终为阳性, 只有 2 只白色念珠菌未培养出。而 3 个给药组, 大部分细菌和霉菌培养在给药 9d 后已为阴性, 与对照组相比差异非常显著。

3.2.2 病理组织学检查 各家兔阴道病理检查情

况如下:

1) 空白对照组: 4 只标本, 阴道为白色, 半透明, 管状, 直径 0.3~ 0.6cm, 壁厚 0.1~ 0.15cm, 内壁松软有绒毛感。阴道粘膜呈单层或多层柱状上皮, 有顶浆分泌现象。粘膜下组织疏松, 阴道壁内无明显炎细胞浸润。相当于子宫颈的部位为两个子宫角的根部汇合而成, 上附多层柱状上皮。

2) 模型对照组: 7 只标本。阴道直径增粗, 为 0.6~ 1cm, 壁厚 0.2~ 0.5cm, 内壁较硬, 粗糙。阴道壁增厚, 管腔变窄。一例与周围粘连, 切面壁内有数个大小不等的黄白色病灶。镜下检查, 黄白色病灶多为由坏死组织、脓细胞构成的脓肿。其他标本镜下亦可见到明显的炎细胞浸润及脓细胞。粘膜上皮增生, 间质纤维化。有 3 例标本子宫颈部粘膜查见炎细胞浸润, 但无脓肿形成。其余 4 例基本正常。

3) 紫花洗剂组 7 只标本。壁厚 0.15~ 0.2cm。阴道粘膜呈现不同周期改变, 分别呈柱状, 多层柱状或鳞状上皮。阴道壁内有充血及较多浆细胞浸润, 但未见脓细胞和明显化脓灶。肌纤维肥大, 纤维化不明显。子宫颈部为多层柱状上皮, 与正常对照组

相比, 无明显形态学差别。

4) 50% 浓度紫花洗剂组, 6 只标本。形态学表现基本同紫花洗剂组, 阴道壁均有炎性细胞浸润及血管扩张, 未见化脓病灶。子宫颈部病变不明显。

5) 洁尔阴组, 基本改变同紫花洗剂。其 7 只标本粘膜层多为复层鳞状上皮, 并有角化。阴道壁内均有纤维结缔组织增生, 未见明显化脓灶。子宫颈部无明显病变。

以阴道壁的炎性浸润、粘膜增生和间质水肿为主要组织学指标, 进行半定量分级, 以模型对照组为参照系(等级指数 M = 0), 等级指数法^[6]进行组间差异的显著性检验, 结果见表 3。

表 3 紫花洗剂对感染性家兔阴道炎病理形态学(半定量)的影响

组别	n	炎性浸润						粘膜增生						水肿						
		#	+++	++	+	M	T	#	+++	++	+	M	T	#	+++	++	+	M	T	
正常对照组	4																			
模型对照组	7	4	0	3	0	0	0	0	4	3	0	0	0	0	5	2	0	0		
紫花洗剂组	7	0	0	3	4	5.71	2.65	0	0	6	1	4.43	2.05	0	0	5	2	5.57	2.57	
50% 紫花组	6	0	0	3	3	5.50	2.45	0	1	5	0	5.17	2.29	0	0	4	2	5.67	2.52	
洁尔阴组	7	0	0	5	2	4.86	2.25	0	3	2	0	1.86	0.85	0	0	3	4	6.14	2.84	

说明: M 为等级指数, 正值说明形态学指标, 好于模型组, M 值越大, 形态学越好。T 为与模型组差异的显著性检验 $T_{0.05} = 1.96$, $T_{0.01} = 2.68$ 。半定量判断标准

1 炎性浸润: + 间质散在中性白细胞或淋巴细胞; ++ 中性白细胞在血管周围明显增多; +++ 多数视野中有较多炎细胞; 但无明显坏死及钙化; # 有明显的脓肿或钙化。

2 粘膜上皮增生: + 单层柱状上皮有顶浆分泌; ++ 柱状上皮, 有顶浆分泌; +++ 出现鳞状上皮, 但鳞状上皮的层次较少; # 鳞状上皮层次增多、排列混乱或有角化。

3 粘膜下水肿: + 有轻度水肿; ++ 水肿明显; +++ 水肿波及肌肉浅层; 水肿波及肌肉深层。

结果显示紫花洗剂和洁尔阴洗剂对多种细菌和霉菌混合感染所致家兔阴道炎的阴道粘膜病变有明显的保护作用。

4 结论

各种阴道炎是不同年龄段的女性常见的多发病, 一般临床治疗并无太大困难, 一些西药对于不同原因的阴道炎有不同的针对性有效药物。但实际上, 女性阴道炎在某些原因影响下, 常呈混合性感染, 而临床化验难以将每一种感染菌都检出, 这样就会影响药物的治疗效果。本试验显示, 紫花洗剂能有效抑制金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、乙型链球菌、白色念珠菌、淋病双球菌等多种常见的致病菌, 体内试验显示紫花洗剂对细菌、霉菌混合感染性阴道炎有确切的治疗作用, 提示该药可用于治疗各种原因所致的单一性或混合感染性阴道炎, 具有较为广泛

的临床应用前景。

[参考文献]

[1] 何长民. 医用微生物实验技术[M]. 兰州: 甘肃人民出版社, 1981. 228- 293.

[2] 康军, 邢建峰, 卢燕清, 等. 洁肤净洗剂的抗菌, 抗滴虫、止痒及抗炎作用[J]. 中成药, 2002, 24(11): 862.

[3] 李颖, 黄霞, 黄保民, 等. 迷尔永康膏治疗阴道炎的实验研究[J]. 中成药, 2003, 5(9): 731.

[4] 张涛, 谢虹, 张静恩, 等. 蛇床子、苦参提取物栓剂的制备与治疗老年性阴道炎的研究[J]. 中国中医药科技, 2000, 7(4): 244.

[5] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 220.

[6] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982. 383.