

中医药治疗外阴阴道假丝酵母菌病的 动物实验研究进展

蔡恒运¹, 闫颖²

(1. 天津中医药大学, 天津, 300193;

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津, 300193)

[关键词] 外阴阴道假丝酵母菌病; 动物实验; 综述; 学术性

[中图分类号] R271.917.2 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.04.080

外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)是临床常见妇科疾病,主要由白色念珠菌感染而引起。研究显示5%的妇女一生中至少患过一次此病,45%的妇女经历过2次或2次以上的发作,目前临床治疗上以氟康唑、克霉唑等抗真菌药为主^[1-3]。由于抗生素的不合理应用,致病菌对现有抗真菌药物的敏感性与以前相比有所下降,并且其耐药性有进一步发展的趋势^[4]。中医学无阴道炎之病名,从临床表现看,VVC当属中医学“带下”“阴痒”范畴,多因生活习惯不良,湿热蕴积,下元亏损,湿毒之邪乘虚入侵所致。相对于抗真菌西药,中药具有疗效稳定、毒副作用低、耐药较少等优点^[5]。近年来,中医药在本病中的疗效越发受到学者们的关注,为了探讨中药对VVC的作用机制,许多学者进行相关动物实验研究,其研究进展综述如下。

1 VVC实验动物模型

由于啮齿类动物在基因序列上与人相似,且生殖系统有类似人类规律的发情周期与形态变化^[6-7],因此,大多数学者采用鼠类作为研究对象,对女性生殖系统疾病进行相关的实验探索。实验多采用文献报道^[8-9]的雌激素化+阴道灌洗白假丝酵母菌菌液法构建小鼠VVC模型,对于大鼠,则通过手术摘除卵巢后皮下注射雌激素进行造模^[10-11]。近年来,有报道^[12-13]称大鼠VVC模型可以不切除卵巢,用皮下注射雌激素+阴道灌洗白假丝酵母菌液即可造模成功,这既便于操作,降低了大鼠的感染率及死亡率,又提高了实验的准确性。亦有学者用新西兰兔作为研究对象^[14],探索出最佳的造模条件,为以后相关动物实验的开展提供了新思路。

2 中医药对VVC动物模型的治疗

中医药治疗VVC可分为外治法及内服法2类,相关动物实验也是围绕这2个方面,从中药对阴道局部白假丝酵母菌的抑制作用以及炎症反应和相关免疫学指标进行研究。

2.1 外治法

2.1.1 阴道纳药 石菊等^[15]研究由苦参碱、盐酸小檗碱、

蛇床子提取物等组成的FK1栓对VVC大鼠模型的疗效,结果证明了FK1栓对VVC抑菌作用,且呈一定的剂量依赖性。王秀等^[16]研究发现苦参凝胶可以通过抑制白色假丝酵母菌生长、促进乳杆菌增殖、抑制阴道黏膜炎性增生等机制治疗VVC。王蓬勃等^[17]用倍比稀释法测定出广藿香油对白假丝酵母菌有较好的体外抑菌活性,最低抑菌浓度为0.07~0.27mg/mL,且对阳性对照药克霉唑无效的3株病原菌仍然有很好的抑菌活性,同时构建小鼠VVC模型,能明显减少模型小鼠的阴道菌落数,且可明显缩短模型小鼠的病程,有成为治疗VVC新型药物的潜力。黄秋凌等^[18]用新西兰兔研究不同剂量的妇炎消泡腾片对阴道皮肤和黏膜的刺激性,证明该药对机体局部皮肤和黏膜使用是安全的。

2.1.2 阴道洗剂 王慧等^[19]采用RT-PCR技术检测中药复方舒乐洗剂给药前后实验小鼠阴道分泌物中白色念珠菌毒力基因HWP1及SAP的表达情况,结果表明舒乐洗剂组小鼠HWP1基因和侵袭酶SAP2、SAP4、SAP5的表达显著降低,提示舒乐洗剂对VVC的作用机制可能是通过抑制白色念珠菌毒力基因及相关侵袭酶的表达,从而抑制其生长。白静等^[20]研究艾叶水提取物及其发酵物对小鼠VVC的治疗作用,结果显示艾叶发酵物各剂量组及氟康唑组均能显著增加白假丝酵母菌孢子及脱落细胞转阴率,降低CFU数量,减轻阴道组织损伤。而艾叶水提取物组与模型对照组上述各指标治疗前后无差异。表明艾叶发酵物其水提取物在VVC治疗中作用明显。丁晓媚等^[21-22]研究显示小檗碱能有效治疗雌激素化小鼠外阴阴道假丝酵母菌病,并可以调节阴道局部的免疫系统。吕益飞等^[23]构建小鼠VVC模型,采用黄连水提取物治疗,对模型小鼠阴道内的白假丝酵母菌菌落进行计数。结果表明,黄连水提取物对白假丝酵母菌有较强的体外抑菌活性,对VVC小鼠模型有良好的治疗作用。

2.2 内治法 张国庆等^[24]研究证明地锦草可以通过抑制真菌的生长,减少有关趋化因子的产生,改善阴道充血状态,减少阴道分泌物,从而发挥对VVC的治疗作用。程

第一作者:蔡恒运,女,2015级硕士研究生,研究方向:中医妇科学

通讯作者:闫颖,女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医妇科学,E-mail:yanying799@163.com

渝^[25]根据分泌物镜检念珠菌转阴率评估龙胆草水提物对大鼠 VVC 的治疗效果,结果显示高、中剂量组治疗 VVC 转阴率分别为 80.0%、40.0%,与模型组比较差异有统计学意义,说明龙胆草水提物对大鼠 VVC 有一定的改善作用,其机制可能与其直接抑菌有关。夏丹等^[26]从分子免疫学水平研究白头翁汤对小鼠 VVC 的治疗作用,结果显示中、高剂量白头翁汤组与氟康唑组均可显著降低小鼠血清中炎性细胞因子水平及阴道组织中转录因子维甲酸相关孤儿受体 γ t (ROR γ t) 的含量。徐登球等^[27]研究显示宁泌泰胶囊高剂量可以明显减少阴道中白假丝酵母菌的数量,显著改善白假丝酵母菌感染引起的免阴道组织学病变。

3 问题与展望

中医药治疗 VVC 根据整体观念辨证论治,虽多能提高机体免疫力达到治疗效果,但是存在疗程长、口服药煎服不便、冲洗药操作不便等不足,所以通过动物实验研究中药对 VVC 的治疗作用,进而研发新型制剂以发挥中医药的特色仍是努力的方向。

中医药对 VVC 的研究已经越来越深入,大量临床研究证实了中医药治疗 VVC 的有效性,本文所引用的虽然均为最近几年文献,然而由于 VVC 动物实验没有统一标准,或存在实验设计不合理,操作步骤有待商榷等缺陷,可能导致其疗效评价缺乏科学性。因此,在今后的研究中,应注意科研设计的周密性,设立严谨的对照指标,对所得数据进行综合分析,做出客观的疗效评价,才有更高的科学价值。

参考文献

- [1] 乐杰,谢幸,林仲秋,等. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:239.
- [2] Nwokolo NC, Boag FC. Chronic vaginal candidiasis. Management in the postmenopausal patient[J]. *Drugs and Aging*, 2000, 16(5):335-339.
- [3] 刘朝晖,杜近云,董悦,等. 外阴阴道念珠菌病的真菌学研究及治疗[J]. *实用妇产科杂志*, 2000, 16(4):190.
- [4] 路少颜,余连双,谭忠伟. 念珠菌阴道炎及其耐药性分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2008, 20(2):183.
- [5] 孙国琳,阎雪莹. 中药抗真菌研究进展[J]. *黑龙江医药*, 2015, 28(2):295-297.
- [6] Kaushic C, Zhou F, Murdin AD, et al. Effects of estradiol and progesterone on susceptibility and early immune responses to Chlamydia trachomatis infection in the female reproductive tract[J]. *Infection and Immunity*, 2000(68):4207-4216.
- [7] Cruz FCM, Soares Júnior JM, Mosquette R, et al. Aspectos Morfológicos da Junção Escamo Colunar de Ratas em Estro Permanente e Tratadas com Associação de Estrogênio e Glicocorticóide[J]. *Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia*, 2004, 26(8):597-602.
- [8] 赵敬军,沈永年,陈伟. 白念珠菌性阴道炎动物模型的构建[J]. *中华皮肤科杂志*, 2002, 35(5):346-348.
- [9] Yano J, FFidel PL. Protocols for vaginal inoculation and sample collec-

tion in the experimental mouse model of Candida vaginitis[J]. *Journal of Visualized Experiments*, 2011(58):3382.

- [10] 王玉良,向绍杰,杜佳林,等. 大鼠阴道炎模型的改进与妇康液防治作用的实验研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2003, 30(11):948.
- [11] 罗东,刘松青,王章阳,等. 双唑泰栓对大鼠混合感染性阴道炎的药效学观察[J]. *重庆医学*, 2004, 33(3):455-456.
- [12] Carrara MA, Donatti L, Damk E, et al. A New Model of Vaginal Infection by Candida albicans in Rats[J]. *Mycopathologia*, 2010, 170(5):331-338.
- [13] Edilson Damke, Joyce K Tsuzuki, Diógenes AG Cortez, et al. In vivo activity of Sapindus saponaria against azole-susceptible and resistant human vaginal Candida species[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2011(11):35.
- [14] 付瑶,李红玉,李淑华. 新西兰大白兔的白色念珠菌性阴道炎模型的建立[J]. *安徽农业科技*, 2012, 40(8):4575-4576.
- [15] 石菊,于艳辉,许艳茹,等. FK1 栓对细菌、霉菌性阴道炎的实验研究[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(5):211-214.
- [16] 王秀,李见春,孙晓东,等. 苦参凝胶治疗阴道假丝酵母病的药效学研究[J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(3):529-532.
- [17] 王蓬勃,彭成,唐正伟,等. 广藿香油对小鼠白色念珠菌阴道炎治疗作用的实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(3):592-594.
- [18] 黄秋凌,骆永伟,姜娟,等. 妇炎消泡腾片对新西兰兔阴道皮肤和黏膜的刺激性试验研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(3):326-329.
- [19] 王慧,陆免林,李金慈,等. 舒乐洗剂治疗 VVC 小鼠的作用机制研究[J]. *中医药导报*, 2014, 20(14):49-51.
- [20] 白静,胡雷,张丽,等. 艾叶水提物及其发酵物对小鼠白色念珠菌性阴道炎的治疗作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(16):131-134.
- [21] 丁晓媚,宁玉梅,王法明,等. 小檗碱对小鼠外阴阴道假丝酵母菌病的作用研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26(2):120-123.
- [22] 丁晓媚,周笑梅,王法明,等. 小檗碱调节外阴阴道假丝酵母菌病小鼠阴道组织免疫状态的实验研究[J]. *健康研究*, 2016, 36(1):26-28.
- [23] 吕益飞,谭予钊,杨贵蓉,等. 黄连水提物对小鼠白色念珠菌性阴道炎的影响[J]. *遵义医学院学报*, 2016, 39(3):255-259.
- [24] 张国庆,冯文茹,米沙. 地锦草乙醇提取物对白色念珠菌性阴道炎大鼠模型的治疗作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19):191-194.
- [25] 程渝. 龙胆草水提物对细菌性、霉菌性阴道炎模型大鼠的保护作用研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(31):2895-2896.
- [26] 夏丹,张梦翔,施高翔,等. 白头翁汤抑制小鼠阴道念珠菌的增殖并降低炎性细胞因子水平[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(2):153-157.
- [27] 徐登球,刘薇,江振洲,等. 宁泌泰胶囊治疗实验性阴道炎研究[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(4):190-193.

(收稿日期:2017-04-07)