

引用:惠丹丹,陈伊萌,李云祥,张艳茹,周家豪,梁引库. 中药方剂治疗阴道炎的药效与毒性实验研究[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(4): 147-152.

中药方剂治疗阴道炎的药效与毒性实验研究

惠丹丹^{1,2}, 陈伊萌^{1,2}, 李云祥^{1,2}, 张艳茹^{1,2}, 周家豪^{1,2}, 梁引库^{1,2,3}

(1. 陕西理工大学生物科学与工程学院, 陕西 汉中, 723000;

2. 陕西省资源生物重点实验室, 陕西 汉中, 723000;

3. 陕南秦巴山区生物资源综合开发协同创新中心, 陕西 汉中, 723000)

[摘要] 目的:采用实验研究的方法评价自拟中药方剂治疗阴道炎的药效和毒性。方法:将40只豚鼠随机分为模型对照组,地塞米松阳性药物组(0.25 mg/ml),中药方剂高(52.00 mg/ml)、中(13.00 mg/ml)、低(3.25 mg/ml)剂量组,每组各8只。于各组豚鼠右后脚背剃毛处分别涂抹相应药物,末次给药15 min后,在点刺处依次涂抹不同浓度磷酸组胺直至豚鼠回头舔舐。大鼠脚趾肿胀模型实验分组同上。将3%甲醛注入各组大鼠脚趾内建立肿胀模型,造模成功后均匀涂抹相应药物于炎症患处。将新西兰大白兔分为染毒组和对照组,每组各3只,分别注射52 mg/ml中药原液、0.9%氯化钠注射液,每24 h重复1次,连续5 d。统计单位时间豚鼠搔抓次数及耐受磷酸组胺总量;观察大鼠脚趾肿胀消退情况并记录脚趾厚度变化;观察实验兔阴道是否水肿,HE染色检测阴道黏膜有无明显变化。结果:与模型对照组相比,中药方剂高、中、低剂量组豚鼠单位时间搔抓次数均减少,耐受磷酸组胺总量均增加,但中药方剂低剂量组效果更明显,且显著优于地塞米松阳性药物组($P < 0.05$);中药方剂高、中剂量组消肿速率快,与地塞米松阳性药物组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);给药组阴道组织无明显充血和红肿现象,阴道黏膜层次清晰,与模型对照组切片无明显差异;染毒组实验兔阴道黏膜刺激指数为0.2。结论:该自制中药方剂对阴道炎具有抗炎、消肿、止痒的功效,且对阴道皮肤黏膜无刺激性,无明显毒副作用。

[关键词] 阴道炎;中药方剂;药效;毒性评价

[中图分类号] R271.913.1 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.04.037

Pharmacodynamics and toxicity of a traditional Chinese medicine prescription in treatment of vaginitis: An experimental study

HUI Dandan^{1,2}, CHEN Yimeng^{1,2}, LI Yunxiang^{1,2}, ZHANG Yanru^{1,2}, ZHOU Jiahao^{1,2}, LIANG Yinku^{1,2,3}

(1. School of Biological Science and Engineering, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, Shaanxi, China;

2. Shaanxi Key Laboratory of Bio-resources, Hanzhong 723000, Shaanxi, China;

3. Shaanxi Collaborative Innovation Center for Comprehensive Development of Bio-resources in Qinling-Daba Mountains, Hanzhong 723000, Shaanxi, China)

[Abstract] Objective: To investigate the pharmacodynamics and toxicity of a self-made traditional Chinese medicine (TCM) prescription in the treatment of vaginitis based on an experimental study. Methods: A total of 40 guinea pigs were randomly divided into model control group, dexamethasone positive drug group (0.25 mg/ml),

基金项目: 陕西省科技厅项目(2023-CX-PT-24, 2023-YBSF-017); 国家重点实验室项目(SLGPT2019KF04-05)

第一作者: 惠丹丹, 女, 2021级硕士研究生, 研究方向: 天然药物生物技术

通信作者: 梁引库, 男, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 天然产物活性物质的开发与利用, E-mail: liangyinku26@

high-dose TCM prescription group (52.00 mg/ml), middle-dose TCM prescription group (13.00 mg/ml), and low-dose TCM prescription group (3.25 mg/ml), with 8 guinea pigs in each group. The corresponding drug was rubbed at the instep of the right rear foot after shaving, and at 15 minutes after the last administration, different concentrations of histamine phosphate were rubbed at the pricking site in proper order until the guinea pig turned back and licked. In the experiment with the rat model of toe swelling, the rats were divided into the same groups. The toe of the rat was injected with 3% formaldehyde to establish a model of toe swelling, and after successful modeling, the corresponding drug was rubbed at the site of the inflammation. New Zealand white rabbits were divided into exposure group and control group, with 3 rabbits in each group, and the rabbits in the exposure group were injected with 52 mg/ml TCM stock solution, while those in the control group were injected with 0.9% sodium chloride injection, once every 24 hours for 5 consecutive days. A statistical analysis was performed for the number of scratches per unit time and the total amount of histamine phosphate tolerated by the guinea pigs; regression of toe swelling was observed, and the change in toe thickness was recorded; vaginal edema of the experimental rabbits was observed, and HE staining was used to observe the change in vaginal mucosa. Results: Compared with the model control group, the high-, middle-, and low-dose TCM prescription groups had a significant reduction in the number of scratches per unit time and a significant increase in the total amount of histamine phosphate tolerated by the guinea pigs, and the low-dose TCM prescription group tended to have better changes, showing a significantly better effect than the dexamethasone positive drug group ($P < 0.05$). The high- and middle-dose TCM prescription groups had rapid subsidence of swelling, with no significant difference compared with the dexamethasone positive drug group ($P > 0.05$). The administration group had no marked congestion or swelling of vaginal tissue and had clear layers of vaginal mucosa, with no significant differences compared with the sections of the model control group. The stimulation index of vaginal mucosa was 0.2 in the exposure group. Conclusion: The self-made TCM prescription has anti-inflammatory, detumescence, and itching-relieving effects against vaginitis, without stimulation on vaginal mucosa or obvious toxic and side effects.

[Keywords] vaginitis; traditional Chinese medicine prescription; pharmacodynamics; toxicity evaluation

近年我国女性阴道炎患病率持续增加,且几乎分布于各个年龄段^[1]。作为女性患者中最常见的妇科疾病之一,阴道炎并非由单一病因引起,而是由多种病原体导致的阴道黏膜性疾病的总称,如金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌以及加德纳杆菌等^[2]。最初临床上采用抗生素及激素治疗,疗效确切,但随着抗生素药物种类和剂量的增加,久而久之引起阴道内环境紊乱,造成愈后反复发作并出现耐药,很大程度困扰着女性患者的正常生活^[3]。然而中药活性物质复杂多样,在抑菌方面具有多途径作用位点,不易产生细菌耐药性。目前,中药方剂在治疗阴道炎疾病方面报道很多,但效果不佳。因此,研究和开发一种安全、有效的治疗阴道炎的中药方剂具有重要的应用价值。

前期课题组通过现代实验方法大量筛选了中药提取物,并已优化出对致病菌抑制效果最佳的中药提取物组方^[4]。由于临床上现有的治疗药物大

多具有止痒、消肿抗炎、抑菌功能,因此本文按照治疗女性生殖系统炎症药物的药效学研究筛选规程^[5]:用豚鼠制作瘙痒模型,考察该中药提取物组方是否具有很好的治疗和止痒的作用;用3%甲醛致炎剂引起大鼠足趾肿胀造成动物炎症模型;按照2019版《消毒技术规范》,利用阴道黏膜刺激试验观察受试物是否具有毒性。综上,初步评价中药方剂是否具有止痒、抗炎的药效以及毒副作用,旨在为妇科洗剂的研制和开发奠定一定的基础。

1 实验材料

1.1 动物 1)豚鼠,普通级,40只,约2个月龄,224.2~295.2 g,雌雄各半,由西安交通大学医学院实验中心提供,实验动物使用许可证号:SCXK(陕)2018-001。2)大鼠,SPF级,40只,约5~7周龄,130~150 g,雄性,购自西安交通大学医学院实验中心,实验动物使用许可证号:SCXK(陕)2018-001。3)新西兰大白兔,普通级,6只,约4~6个月龄,

2.0~2.5 kg,雌性,购自西安交通大学医学院实验动物中心,实验动物使用许可证号:SCXK(陕)2018-001。于室温20~25℃;相对湿度40%~60%的环境下适应性喂养1周。

1.2 药物及试剂 课题组前期研究发现配方3对金黄色葡萄球菌、加德纳杆菌以及白色念珠菌抑制效果突出^[4],本实验仍采取该配方。取蒲公英、五倍子、苦参、黄连于60℃干燥至恒重,粉碎过筛后分别加入适量水、乙酸乙酯及无水乙醇提取,随后置于真空干燥箱直至浸膏状。各取蒲公英乙酸乙酯提取物浸膏9 mg、五倍子水提物浸膏38 mg、苦参乙酸乙酯提取物浸膏38 mg、黄连醇提物浸膏19 mg,溶于1 ml含有20%二甲基亚砜(DMSO)无菌水中,搅拌混匀,以10000 r/min离心5 min,取上清于4℃保存。中药方剂母液浓度为104.00 mg/ml,依次配制成高、中、低剂量组,浓度分别为52.00、13.00、3.25 mg/ml。无水乙醇(天津市福晨化学试剂有限公司,批号:20190512);乙酸乙酯(天津市富宇精细化工有限公司,批号:20190725)、DMSO(天津市博迪化工有限公司,批号:20180423);甲醛(天津市天力化学试剂有限公司,批号:20181008);动物脱毛剂(济宁市鲁化生产力促进中心,批号:20191105);冰乙酸(成都市科龙化工试剂厂,批号:2018090601);切片石蜡、中性封片树胶、苏木素(上海生物工程股份有限公司,批号:C224BA0027、FA16FD0285、F325BA0011);伊红(大连美仑生物技术有限公司,批号:MB4642);磷酸组胺(上海源叶生物科技有限公司,批号:B65631)。

1.3 主要仪器 HC-250型摇摆式粉碎机(永康市天祺盛世工贸有限公司);DHG-9203A型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);TGL-20型台式高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);千分尺指针式测厚仪(上海尺喜工量有限公司);RM2235型石蜡组织切片机(德国Leica公司);DHP-9162型电热恒温培养箱(上海森信实验仪器有限公司);KD-T型电脑生物组织摊烤片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司);Nikon Ti-S型倒置荧光显微镜(日本尼康有限公司)。

2 实验方法

2.1 分组、建模及给药

2.1.1 豚鼠止痒模型实验 将40只豚鼠按性别体

质量随机分为模型对照组、地塞米松阳性药物组、中药方剂高、中、低剂量组,每组各8只,雌雄各半。造模前24 h,将各组豚鼠右后脚背剃毛(约1 cm²),并对地塞米松阳性药物组、中药方剂高、中、低剂量组分别涂抹相应药物(充分均匀涂抹患处)^[5]。实验当日用三棱针在各组剃毛处点刺,以轻度渗血为度,并对地塞米松阳性药物组、中药方剂高、中、低剂量组分别涂抹相应药物,剂量为0.1 g/100 g体质量,连续给药2次,每次间隔时间1 h^[6-7]。

2.1.2 大鼠脚趾肿胀模型实验 将大鼠随机分成5组:模型对照组、地塞米松阳性药物组、中药方剂高、中、低剂量组,每组各8只。配置3%甲醛溶液作为致炎剂,用1 ml规格注射器吸取100 μl致炎剂分别注入大鼠脚趾内建立肿胀模型^[8]。在造模前,分别用游标卡尺测量每组大鼠脚趾厚度(mm)。对模型对照组、地塞米松阳性药物组及中药方剂高、中、低剂量组大鼠分别注入致炎剂,引起炎症反应,分别在0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 h测定模型对照组大鼠致炎后脚趾厚度,求出致炎剂高峰期(肿胀程度最高)时间^[8-9]。待高峰期时,地塞米松阳性对照组涂抹药物0.25 mg;中药方剂高(52.00 mg/ml)、中(13.00 mg/ml)、低(3.25 mg/ml)剂量组大鼠分别依次均匀涂抹炎症患处。

2.1.3 阴道黏膜刺激实验 将实验兔随机分为2组:染毒组 and 对照组,每组各3只。实验前,应检查动物阴道口有无分泌物、充血、水肿和其他损伤情况。如有炎症或(和)损伤,应弃用。动物正常无问题后方可实验。染毒组为中药原液,以最大浓度作为实验受试剂量,配置52 mg/ml备用。对照组采用0.9%氯化钠注射液。将8 cm钝头软管与注射器连接,用注射器吸取2 ml中药原液充满导管和注射器备用。将动物俯卧固定,暴露出会阴和阴道口,将导管润湿后轻揉地插入阴道(4~5 cm),并用注射器缓慢注入2 ml受试液,抽出导管,完成染毒。对照组动物用0.9%氯化钠注射液作同样处理。每隔24 h重复染毒一次,连续5 d。注射时,有时由于动物差异,受试液可能溢出,可用消毒棉拭去^[10]。

2.2 观察指标

2.2.1 单位时间内搔抓次数及致痒阈 末次给药15 min后,在点刺处涂抹0.01%磷酸组胺

0.05 ml/只,其后每隔 3 min 依次涂抹 0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.10%、0.20%、0.30%的磷酸组胺 0.05 ml/只,直至豚鼠回头舔舐右后脚,若涂抹至 0.30%时,还未见回头舔舐即停止涂抹磷酸组胺,记录磷酸组胺总量(mg)即为致痒阈,并且记录单位时间内搔抓次/次进行生物学统计及数据分析^[7]。(注意:以 3 min 为 1 个单位时间)

2.2.2 脚趾肿胀率 药物涂抹后,分别 0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 h 短时间内观察肿胀消退情况测量大鼠脚趾厚度。次日连续 3 d 早晨各给药 1 次,下午固定时间测定每组大鼠脚趾肿胀厚度,统计恢复时间^[9]。分析给药组和模型组肿胀消退时间,用肿胀率来表示。注:肿胀率=(致炎后足跖厚度-致炎前足跖厚度)/致炎前足跖厚度×100%^[11]。

2.2.3 阴道黏膜 HE 染色 末次染毒后 24 h。采用气栓法处死动物,剖腹取出完整阴道,纵向切开,肉眼观察是否充血、水肿等表现。然后将阴道组织放入 10%福尔马林溶液中固定 24 h 以上,石蜡包埋后选取阴道正面和侧面的组织切片,HE 染色后,进行组织病理学检查^[12]。运用阴道黏膜刺激反应评分标准(见表 1)和阴道黏膜刺激强度分级表(见表 2)进行统计分析^[13]。

表 1 阴道黏膜刺激反应评分标准

阴道组织反应	反应评分/分	阴道组织反应	反应评分/分
1. 上皮组织		3. 血管充血	
正常,完好无损	0	无	0
细胞变性或变扁平	1	极少	1
组织变形	2	轻度	2
局部糜烂	3	中度	3
广泛糜烂	4	重度	4
2. 白细胞浸润(每个高倍视野)		4. 水肿	
无	0	无	0
极少<25 个	1	极少	1
轻度 26~50 个	2	轻度	2
中度 51~100 个	3	中度	3
重度>100 个	4	重度	4

表 2 阴道黏膜刺激强度分级

阴道黏膜刺激指数	阴道黏膜刺激反应强度
<1	无
≥1、但<5	极少
≥5、但<9	轻度
≥9、但<12	中度
12	重度

2.3 统计学方法 采用 Excel 2010、GraphPad Prism 5、Photoshop 5.0 和 SPSS 22.0 统计学软件分析数据、处理图片,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 中药方剂止痒评价 中药方剂低剂量组单位时间内搔抓次数明显低于模型对照组($P<0.05$),并显著优于地塞米松阳性药物组($P<0.05$)。中药方剂高、中剂量组与模型对照组相比,单位时间内搔抓次数均显著降低($P<0.05$),但与地塞米松阳性药物组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。中药方剂高、中、低剂量组磷酸组胺总量高于模型对照组($P<0.05$)。但与地塞米松阳性药物组相比,中药方剂 3 组差异均无统计意义($P>0.05$)。(见表 3)

表 3 各组单位时间搔抓次数及磷酸组胺致痒阈比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	单位时间搔抓次数/次	磷酸组胺致痒阈/mg
模型对照组	8	3.38±1.93	3.00±1.86
地塞米松阳性药物组	8	2.50±1.58 ^a	4.75±3.54 ^a
中药方剂高剂量	8	1.47±0.83 ^{ab}	10.25±9.04 ^{ab}
中药方剂中剂量	8	1.63±0.37 ^{ab}	8.50±3.96 ^{ab}
中药方剂低剂量	8	1.01±0.50 ^b	12.25±10.17 ^{ab}

注:与模型对照组比较,^a $P<0.05$;与地塞米松阳性药物组比较,^b $P<0.05$ 。

3.2 中药方剂抗炎消肿评价 致炎剂注入 30 min 后致炎达到高峰期,此时给药。与模型对照比较,中药方剂高剂量组在相同时间内消肿速率快,在给药 2 d 后大鼠脚趾肿胀基本恢复原来水平;与地塞米松阳性药物组比较,中药方剂 3 个剂量组在消肿方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。(见图 1、表 4)

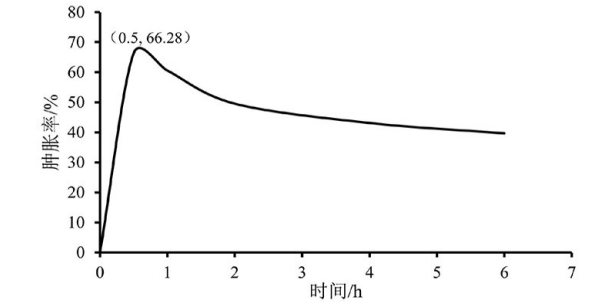


图 1 3%甲醛致炎剂脚趾肿胀率的变化

表 4 给药 2 d 后中药方剂对大鼠脚趾
肿胀的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	肿胀率/%
模型对照组	8	31.62±8.94
地塞米松阳性药物组	8	7.28±1.15 ^a
中药方剂高剂量	8	7.63±4.87 ^b
中药方剂中剂量	8	19.13±2.22 ^b
中药方剂低剂量	8	16.71±2.02 ^b

注:与模型对照组比较,^a $P<0.05$;与地塞米松阳性药物组比较,^b $P<0.05$ 。

3.3 中药方剂安全性评价 肉眼观察,染毒组阴道组织较对照组无明显充血和红肿现象,差异无统计学意义($P>0.05$)。光学显微镜下可见阴道黏膜表面被覆层鳞状上皮,层次结构清晰。固有膜白细胞稍有增多,红细胞多见,染毒组及对照组切片无明显差异性(见图 2)。阴道黏膜评分发现,染毒组及对照组平均积分分别是 0.6 和 0.8,中药方剂对兔阴道黏膜刺激指数为 0.2。根据《消毒技术规范》(2019 版)“阴道黏膜刺激强度分级”评定,该中药方剂对新西兰大白兔阴道黏膜刺激指数为 0.2,表明中药方剂对阴道黏膜无刺激作用。(见表 5)

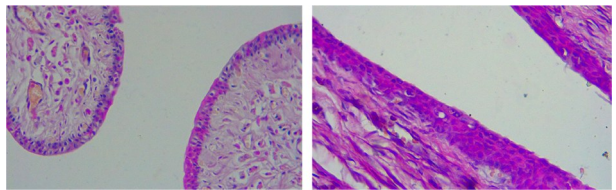


图 2-1 对照组横截面 图 2-2 对照组纵截面

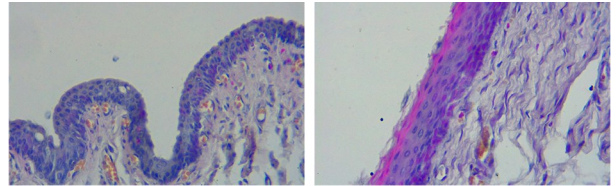


图 2-3 染毒组横截面 图 2-4 染毒组纵截面

图 2 阴道黏膜刺激试验截图(400×)

表 5 注入中药方剂的家兔阴道黏膜评分(分)

组别	编号	上皮组织	白细胞浸润	血管充血	水肿
对照组	1	0	0	0	0
	2	0	1	1	1
	3	0	0	0	2
染毒组	4	0	0	0	0
	5	0	1	1	1
	6	0	1	1	2

4 讨 论

阴道炎分为需氧性细菌阴道炎、厌氧性细菌阴道炎、霉菌性阴道炎、滴虫性阴道炎等 4 种常见类型。阴道炎感染患者多为混合致病菌感染引起的,这就导致了抗生素药物种类和剂量的增加。目前常规临床治疗大多为化学药物,虽然治疗效果好、见效快,但长期使用会破坏阴道内正常菌群平衡,易造成愈后反复发作并出现耐药等现象,使得治愈难度增加,给女性身体健康造成一定影响^[13]。

阴道炎在中医学上属“带下病”范畴,多与患者脾虚湿盛、肝肾亏虚等有关^[14]。中药治疗阴道疾病,通过扶正固本、益气健脾的同时,配合除湿止带,杀菌止痒根治其标^[15]。已有诸多研究显示,中药在治疗阴道疾病方面有很大的价值。WANG 等^[16]探究了苦参碱凝胶剂对需氧性阴道炎大鼠模型的影响,结果表明苦参碱凝胶具有抗菌、保护阴道黏膜、增加乳酸杆菌、在阴道滞留时间长等优点,是一种很有前景的需氧性阴道炎局部用药。赵鑫^[17]利用自拟中药熏洗液联合六味地黄汤抑制细菌性阴道炎,证实了白鲜皮、苍耳子、百布、苦参、蛇床子这五味中药在外用治疗厌氧性细菌阴道炎方面效果明显。

本研究自制的中药方剂是不同中药提取物的复配,经过实验验证对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、加德纳杆菌有明显的抑制作用^[6],既可用于治疗阴道炎,具有抗炎、消肿、抗菌等作用,也可弥补化学药物治疗的“短板”。另有文献也报道过方剂组方中苦参、五倍子、黄连有显著的止痒作用^[18-20],蒲公英中皂苷、多糖物质、甾醇以及三萜类物质对组织发炎具有一定的抗炎消肿效果^[21-24],这为我们开发一种治疗混合型阴道炎的纯中药妇科方剂提供了基础数据。但其药效和安全性还需进一步评价,因此本研究利用动物建模对中药提取物组方进行药效学评价和安全性评价,进一步确定中药提取物组方的治疗效果和安全性。

本文通过豚鼠止痒模型实验中单位时间内搔抓次数和耐受磷酸组胺总量这 2 个指标来考察自制中药方剂是否具有止痒效果。实验发现中药方剂的不同浓度组单位时间内搔抓次数较模型对照组减少,耐受磷酸组胺总量增加,这表明 3 个剂量组均有一定的止痒作用。但相比之下低剂量组效

果更明显,且显著优于地塞米松的止痒作用。从大鼠脚趾肿胀模型实验可以看出,中药方剂高、中剂量组消肿效果显著,均有良好的抗炎消肿作用,与地塞米松消肿能力比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3%甲醛致炎介质一般肿胀持续时间可达1~2周以上,属于长效致炎剂。但若在肿胀率达到最高时给药,从下降趋势推测消肿大概只需1周时间。家兔阴道黏膜刺激实验检验中药方剂(浓度:52 mg/ml)对家兔阴道黏膜无刺激作用。本课题通过动物实验对中药提取物组方进行药效学评价,为研制抑制阴道炎的中药提取物组方提供了理论依据,对其安全性作出初步分析,这也为下一步研制出能够抑制混合型感染阴道炎疾病的中药方剂提供了参考依据。

参考文献

[1] BRUINS M J,SANTOS C D,DAMOISEAUX R,et al. Bacterial agents in vulvovaginitis and vaginal discharge:A 10-year retrospective study in the Netherlands[J]. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases,2021;1-6.

[2] DEMIREL E,MCNALLY S T,SHAN W. Prevalence of mycoplasma/ureaplasma infections in women presenting with recurrent vaginitis in the ambulatory setting[J]. The Journal of reproductive medicine,2021,66(1-2):3-8.

[3] 黄宇飞. 外阴阴道炎药物治疗研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2022,15(25):177-180.

[4] 穆阿宁,梁引库,李云祥,等. 治疗阴道炎中药方剂的筛选和优化[J]. 中成药,2022,44(11):3627-3631.

[5] 徐叔云,卞如钺,陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2002:155-258.

[6] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2006:445.

[7] 莫秀梅,刘俊峰,陈玉兴,等. 培土清心颗粒对豚鼠皮肤瘙痒模型的止痒效果研究[J]. 新中医,2015,47(7):272-274.

[8] 吕宏迪,张福华,马珍珍,等. 骨疼静胶囊对大鼠蛋清和卡拉胶所致足趾肿胀的影响[J]. 河北医药,2013,35(13):1937-1938.

[9] 郭武艳,杨丽平,朱嘉,等. 银黄方膜分离物对角叉菜胶致大鼠足趾肿胀的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(11):44-45,84.

[10] 刘丽诗,韩凯,王琦,等. 0.5%鬼臼毒素纳米脂质载体在阴道黏膜的毒性试验[J]. 南方医科大学学报,2018,38(12):1527-1532,1534.

[11] 刘敬伟,李永强. 复方毛冬青颗粒原料药不同配比对角叉菜胶致炎后大鼠足趾肿胀的影响[J]. 中国民间疗法,2011,19(6):79-80.

[12] ARDOLINO LI,MELONI M,BRUGALI G,et al. Preclinical evaluation of tolerability of a selective,bacteriostatic,locally active vaginal formulation[J]. Curr Ther Res Clin Exp,2016,83:13-21.

[13] 李玉玉. 妇科常见阴道炎症临床诊断及治疗效果分析[J]. 系统医学,2020,5(19):125-127.

[14] HO H K,KUK H S,IM C S,et al. Analysis of the vaginal microbiome by next-generation sequencing and evaluation of its performance as a clinical diagnostic tool in vaginitis[J]. Annals of Laboratory Medicine,2016,36(5):441-449.

[15] 付桂侠,赵秀华. 中医治疗阴道炎的疗效分析[J]. 实用妇科内分泌杂志,2016,3(2):63-64.

[16] WANG X,LI J C,HU Y Z,et al. Effect of Sophora flavescens alkaloid on aerobic vaginitis in gel form for local treatment[J]. Journal of traditional Chinese Medicine,2017,37(3):314-320.

[17] 赵鑫. 六味地黄汤和中药熏洗配合治疗细菌性阴道炎临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(65):126.

[18] 董增艳. 复方苦参止痒软膏结合糠酸莫米松乳膏对慢性湿疹治疗效果的影响[J]. 中国冶金工业医学杂志,2022,39(2):118.

[19] 杨香玉. 五倍子复方外用治疗瘰疬的组方筛选、抑菌活性评价及机制初探[D]. 吉首:吉首大学,2020:18-21.

[20] 仇懿. 五味黄连洗液止痒抗过敏作用的实验研究[J]. 泸州医学院学报,2016,39(4):356-360.

[21] 权伍荣,夏炎,管晓辉,等. 蒲公英皂苷体外抗炎作用及对NF- κ B信号通路的调控[J]. 延边大学农学学报,2019,41(2):41-48.

[22] 李欢,许艳艳,高进勇,等. 蒲公英根多糖的体外抗炎作用研究[J]. 动物医学进展,2019,40(5):75-78.

[23] 楚爱景,程旭峰,赵慧朵,等. 蒲公英甾醇对脂多糖诱导乳腺炎大鼠的抗炎作用及其机制[J]. 东南大学学报(医学版),2019,38(2):303-308.

[24] 抗晶晶,王辉. 蒲公英三萜类物质的抗炎作用研究进展[J]. 中国野生植物资源,2015,34(1):37-39,59.

(收稿日期:2023-10-27)

[编辑:韩晗]