

苦参凝胶临床应用研究进展

胡珍真¹, 高妍², 张杰²

1. 复旦大学上海医学院, 上海 200032

2. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203

摘要: 苦参系豆科槐属植物苦参 *Sophora flavescens* 的干燥根, 富含多种化学成分, 具有广泛的生物活性。苦参凝胶主治宫颈糜烂、滴虫性阴道炎及阴道霉菌感染等妇科慢性炎症。回顾近年国内外相关报道, 苦参凝胶除用于以上诸症外, 目前临床还用于辅助宫颈糜烂的物理治疗和细菌性阴道炎、老年性阴道炎、混合性阴道炎等阴道炎症以及男科用药, 将对苦参凝胶适应症以外的这些临床新应用进行综述。

关键词: 苦参凝胶; 宫颈糜烂; 阴道炎; 高频电波刀; 微波治疗; 聚焦超声

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2014)21 - 3204 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.21.028

Research progress on clinical application of *Sophorae Flavescents Radix gelatum*

HU Zhen-zhen¹, GAO Yan², ZHANG Jie²

1. Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Pharmacy College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: *Sophorae Flavescents Radix*, drying root of *Sophora flavescens* which is a leguminous plant of genus *Robinia* Linn., is rich in a variety of chemical compositions so as to have extensive biological activities. *Sophorae Flavescents Radix Gelatum* (SFRG), a product of Guiyang Xintian Pharmaceutical Co., Ltd., is used to treat gynecological chronic inflammations such as cervical erosion, trichomonas vaginitis, and vaginal fungal infection. Recent reports at home and abroad suggest that in addition to the above indications, SFRG has been clinically used in adjuvant physical therapy of cervical erosion and bacterial vaginitis, senile vaginitis, mixed vaginitis vaginal inflammation, and andrology medication. This review is designed to summary these new applications of SFRG.

Key words: *Sophorae Flavescents Radix Gelatum*; cervical erosion; vaginitis; LEEP; microwave treatment; focused ultrasound

苦参 *Sophora flavescens* Ait. 属豆科槐属植物, 药用其根, 性寒味苦, 入心、脾、肾经, 有清热解毒、明目止泪、燥湿利尿、祛风杀虫、安五脏和轻身定志等作用。苦参含有多种生物碱和黄酮类物质, 以苦参碱、氧化苦参碱、苦参酮、去甲苦参酮为主, 具有抗寄生虫、病原微生物, 抗肿瘤以及对心血管、呼吸、血液、中枢、免疫系统等广泛的药理作用^[1-2]。贵阳新天药业股份有限公司生产的 9 类中药苦参凝胶 (*Sophorae Flavescents Radix Gelatum*, SFRG) 是由苦参总碱加入基质卡波姆 940 等辅料加工制成的棕色透明胶冻状半固体水溶性凝胶, 具有抑菌、杀虫、抗病毒、利湿及燥湿、去腐生肌等多种药理活性^[3], 开发用于宫颈糜烂、赤白带下、滴虫性阴道炎及阴道霉菌感染等慢性妇科炎症。苦参凝胶是国

内首个阴道用卡波姆凝胶剂 (专利号 ZL03115198.1), 与市售阴道栓剂相比, 卡波姆凝胶剂为水性凝胶, 在黏膜表面的延展性更好, 可渗透到黏膜皱襞深处且用药后易清洁; 与黏膜的相容性好、黏附性强, 药物释放快而完全, 药效发挥快、稳定而持久, 且用药时不易滑落流出而污染衣物; 其 pH 值与阴道内固有酸性相一致, 无刺激性、无异物感, 并且不改变阴道的酸性环境, 不破坏阴道的正常菌群, 不抑制阴道自然的免疫功能^[4]。本文将对苦参凝胶适应症以外的这些临床新应用进行综述。

1 辅助宫颈糜烂的物理治疗

宫颈糜烂是妇科常见病和多发病, 是慢性宫颈炎的典型病理改变, 也是宫颈癌发病的高危因素。因此, 积极治疗慢性宫颈炎对改善患者的生活质量

收稿日期: 2014-06-11

作者简介: 胡珍真 (1989—), 女, 药理学硕士, 研究方向为妇科生殖内分泌。Tel: 15000085940 E-mail: hubei776026815@126.com

及预防宫颈癌的发生具有重要的意义。苦参凝胶在宫颈糜烂的联合药物治疗中疗效确切^[5-8]。然而中、重度宫颈糜烂是宫颈炎治疗中的难点,由于病变深且广泛,单纯药物治疗难以治愈,单纯物理治疗又有术中创面出血、大量烟雾,术后阴道排液多、时间长,结痂脱落引起大出血,甚至可能导致宫颈狭窄,影响生育等。基于此,目前临床常见苦参凝胶联合物理疗法治疗宫颈糜烂。

1.1 联合高频电波(LEEP)刀治疗

LEEP刀治疗已在国内外广泛应用,它采用高频定向射频电极技术在接触组织的瞬间,由组织本身产生阻抗、吸收此波后产生高热而起作用,具有手术快、疼痛轻和出血少等优点。对152例中、重度宫颈糜烂患者的随机对照临床研究表明,苦参凝胶可以明显降低LEEP刀治疗术中和术后的并发症,且手术后阴道出血、感染、排液及疗效均明显优于单纯LEEP刀治疗^[9]。并且,苦参凝胶配合LEEP刀宫颈环切术可以明显提高宫颈上皮内瘤变(CIN)等宫颈病变的治愈率^[10-11]。

以上研究表明,苦参凝胶具有去腐生肌的作用,但对阴道黏膜无刺激,可促进LEEP术后的坏死组织分离并排出,同时促进糜烂面的血液循环,加快新的鳞状上皮生长,有益于糜烂面迅速愈合^[9]。

1.2 联合微波治疗

微波作为新型物理疗法疗效肯定,已广泛应用于临床。微波疗法能使病灶迅速热凝,且定位准确、无碳化、加热均匀,可以将宫颈糜烂面单层柱状上皮破坏,使其坏死脱落后为新生的复层鳞状上皮覆盖。但是,微波治疗在术后常存在阴道排液量多、脱痂期阴道出血、脱痂后愈合时间长等问题,同时病原菌入侵影响创面修复。

近年一系列报道表明^[4,12-14],微波联合苦参凝胶治疗宫颈糜烂的效果明显优于单纯使用微波治疗,值得临床推广应用。因为苦参凝胶中苦参碱的量达90%以上,苦参碱可以明显消除宫颈充血、水肿、黏膜糜烂,抑制细菌生长,减少分泌物的形成。术后阴道置入苦参凝胶,使药物直达病灶,直接起到止血、消炎、消肿、减少分泌物等作用,缩短阴道排液和出血时间,减少阴道排液和出血量,加速创面愈合,提高治愈率。

1.3 联合聚焦超声治疗

聚焦超声技术是一种无创的局部治疗手段,利用聚焦超声的靶向性、穿透性、可聚焦性,使声波

能量沉积到靶点,通过热效应、空化效应、机械效应等消除宫颈的炎症刺激,达到由内向外的愈合^[15]。研究表明,尤其在治疗中、重度宫颈糜烂时,苦参凝胶作为药物介质具有显著的治疗优势。苦参凝胶的耦合能力优于其他耦合剂,使聚焦超声治疗头与治疗区能够较好地结合,促进生物学效应的发挥,而达到更好的治疗效果。另外,其本身是治疗宫颈糜烂的外用药,超声可促进药物的透皮吸收^[16],即聚焦超声应用苦参凝胶作为介质治疗宫颈糜烂,可协同发挥物理和药物治疗的双重作用^[3]。

1.4 联合甲醛治愈宫颈创面

宫颈糜烂的物理治疗被临床上广泛使用,多用LEEP刀、微波和聚焦超声治疗,但术后宫颈创面的愈合有待良好干预措施。一项在156例的宫颈术后创面愈合不良的患者上开展的甲醛溶液联合苦参凝胶的临床观察,表明相比与普通阴道上药,稀释甲醛液阴道蘸敷联合苦参凝胶用药可以明显提高宫颈创面愈合的临床治愈率。甲醛液用于治愈宫颈创面愈合不良的使用机制是通过强酸和蛋白凝固作用杀灭细菌,并引起坏死或病变组织及柱状上皮蛋白变性,而苦参具有促进组织再生修复的功效,最终达到宫颈创面再修复的作用^[17]。

治疗宫颈糜烂,可以采用“分级诊疗”的原则,对于轻度宫颈糜烂,可采取保守的单纯药物治疗;对于中、重度宫颈糜烂,采用手术治疗根除病灶,配合苦参凝胶改善手术预后;对于顽固型宫颈糜烂,手术创伤大导致创面愈合不良者,可尝试甲醛液联合苦参凝胶协同去腐生肌促进组织修复的方法。

2 抑菌消炎,改善阴道微生态

健康妇女阴道内存在着不同种类和数量的微生物,包括细菌、霉菌和原虫等,他们之间相互协调、相互制约,从而保证阴道微生物体系的动态平衡,维持一种以乳杆菌为主的健康阴道微生态^[18]。生殖道感染被认为是造成女性不孕的主要原因之一。苦参凝胶治疗宫颈糜烂、滴虫性阴道炎及阴道霉菌感染等妇科炎症疗效已明确,近年报道显示其在治疗细菌性阴道炎、老年性阴道炎和混合性阴道炎等阴道炎症方面有一定的优势。

2.1 细菌性阴道病

正常阴道内以产生过氧化氢的乳杆菌占优势,细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)时,阴道内能产生过氧化氢的乳杆菌减少,其他微生物(如加德纳菌、普雷沃菌、消化链球菌、厌氧菌)大量

繁殖导致阴道菌群失调^[19]。细菌性阴道病患者阴道黏膜无炎症改变,阴道分泌物增多,胺量增加而呈鱼腥臭味。近年研究表明,细菌性阴道病越来越成为妇产科常见疾病之一,与流产、早产、不育、盆腔炎等均有密切关系^[20]。

王婉萍等^[21]对苦参凝胶治疗细菌性阴道炎 40 例的临床研究结果表明:与甲硝唑相比,苦参凝胶治疗后的白细胞酯酶试验阳性率较治疗前明显降低,总有效率和痊愈率显著提高,不良反应的发生率降低。

2.2 老年性阴道炎

老年性阴道炎 (senile vaginitis) 亦称萎缩性阴道炎,见于自然绝经及卵巢去势后妇女,绝经后妇女中老年性阴道炎的发生率为 26%~30%^[22]。因卵巢功能衰退,雌激素水平降低,阴道壁萎缩,黏膜变薄,上皮细胞内糖原减少,阴道内 pH 值增高,常接近中性,局部抵抗力降低,致病菌容易入侵繁殖引起炎症。目前治疗老年性阴道炎的方法很多,分为内治法、内外合治法、外治法及中西医结合治疗等。

陈炳锦等^[23]研究采用苦参凝胶联合倍美力软膏治疗老年性阴道炎的疗效较单用倍美力软膏好,这表明苦参凝胶和倍美力软膏联合应用能显著提高老年性阴道炎患者的治疗效果,且苦参凝胶起到润滑老年阴道的的作用,明显降低复发率,安全有效。另一项结合性雌激素软膏联合苦参凝胶治疗老年性阴道炎的研究表明,联用组与单用雌激素组在改善阴道乳杆菌阳性率上作用相当,说明结合性雌激素软膏联合苦参凝胶可明显改善老年性阴道炎患者的阴道微生态。

2.3 混合性阴道炎

阴道炎是妇科常见病,约占妇科门诊患者的 1/3 左右,最常见的有滴虫性阴道炎、外阴阴道假丝酵母菌病、细菌性阴道病及萎缩性阴道炎。临床上约 50% 以上的阴道炎为混合性感染^[24]。混合性阴道炎患者外阴瘙痒、白带量多,严重影响生活质量。硝基咪唑类药物治疗易出现耐药性,并存在恶心、呕吐、头昏等不良反应,患者依从性差,从而限制临床应用。245 例混合性阴道炎患者的随机对照临床研究表明,苦参凝胶治疗相比硝酸咪康唑栓和甲硝唑栓,总有效率明显提高,而复发率显著降低,均具有统计学差异,但是不良反应的发生率相当^[25]。说明苦参凝胶不仅仅对单纯的滴虫性阴道炎、外阴阴道假丝酵母菌病、细菌性阴道病有效,对混合性

阴道炎同样疗效显著,作用安全;同时可促进阴道乳杆菌再生,有效改善阴道微生态环境^[26]。

3 男科用药

3.1 包皮龟头炎

包皮龟头炎为临床上常见病、多发病,其可由多种原因引起,常见的有包皮过长、包皮垢刺激、念珠菌感染,也可由其他原因如表皮葡萄球菌、淋球菌、阴道加特纳菌、解脲支原体、阴道毛滴虫、沙眼衣原体等感染引起,另外如摩擦、接触过敏、变态反应等因素也可引起。可见,包皮龟头炎的发生与阴道炎、宫颈炎有共同的病因。

一项针对 176 例包皮龟头炎患者的随机对照的临床观察表明,与益康唑相比,苦参凝胶治疗的有效率、好转率、无效率、总有效率以及用药两周后真菌镜检阳性率均无显著性差异,说明苦参凝胶治疗包皮龟头炎具有很好的疗效,而苦参凝胶的优势在于,可以避免抗菌药物引起的耐药性,并且治疗细菌感染的同时治疗真菌感染,比单一治疗具有更好的效果^[27]。

3.2 潜在复方节育制剂

世界人口已逾 70 亿,避孕是控制人口的重要措施。口服避孕药的类激素作用会影响机体正常激素代谢,避孕套不适用于勃起功能障碍和乳胶过敏者,而现阶段国内外使用和研究最多的外用杀精剂的活性成分大多是壬苯醇醚,存在副作用和抗感染的争议,因此临床迫切需求新型外用杀精剂,其中新型凝胶杀精剂的研制备受关注。

药效实验研究表明,苦参与白头翁以 3:1 配比的乙醇提取物具有最佳的体外杀精效果,由此制成的复方苦参凝胶,能显著抑制雌鼠的孕珠数,其避孕率为 100%,同时能显著抑制耳廓二甲苯致炎小鼠的肿胀程度^[28]。也就是说,复方苦参凝胶有较好的节育及抗炎双重作用,值得进一步开发成兼具避孕、抗炎于一体的新型药物并应用于临床。

4 结语

苦参凝胶在宫颈糜烂的治疗中应用广泛,包括轻度宫颈糜烂的单纯药物治疗,辅助中、重度宫颈糜烂的物理治疗以及顽固宫颈糜烂的术后创面修复;苦参凝胶在阴道炎方面的适应症越来越广。该品在开发和前期使用中主要针对滴虫性阴道炎和霉菌性阴道病,广泛的临床观察显示其在细菌性阴道炎、老年性阴道炎和混合性阴道炎等阴道炎的治疗中同样安全可靠。另外,苦参凝胶在男科用药方面可能是一个

新的领域,在治疗包皮龟头炎方面疗效确切,复方制剂作为新型凝胶杀精剂具有开发前景。

苦参凝胶在辅助治疗各级宫颈糜烂和各种类型的阴道炎方面具有独到的疗效,且临床应用未发现明显不良反应,但已有临床观察患者例数有限,人群范围局限,疗效评价指标单一,检测手段偏主观,尚需要长期的随机对照临床研究进一步确认其疗效的有效性和安全性。另外,苦参凝胶男科用药具有一定的开发潜力,有望满足临床对新型外用杀精剂的迫切需要,为广大消费者提供更多的选择。

参考文献

- [1] 顾关云,肖年生,蒋昱. 苦参的化学成分、生物活性和药理作用 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 265-271.
- [2] 张绪慧,郑堰心,张丽,等. 氧化苦参碱对人结肠癌 SW620 细胞 p16/cyclinD1/CDK4 通路的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2201-2205.
- [3] 卢建荣,付正英,朱淑平. 苦参凝胶应用于聚焦超声治疗宫颈糜烂的疗效 [J]. 实用药物与临床, 2012, 15(1): 23-25.
- [4] 王峰. 微波治疗联合苦参凝胶治疗宫颈糜烂的疗效 [J]. 求医问药, 2013, 11(6): 334.
- [5] 曾德琼,李玲. 苦参凝胶联合重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊治疗宫颈糜烂临床观察 [J]. 河北医学, 2014, 20(2): 185-187.
- [6] 李朝霞. 苦参凝胶辅助治疗宫颈糜烂的临床疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(8): 52-53.
- [7] 刘云清. 苦参凝胶辅助治疗宫颈糜烂 93 例临床疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(12): 667-668.
- [8] 黄彦霞. 苦参凝胶联合康妇消炎栓治疗宫颈糜烂的临床观察 [J]. 中外医疗, 2012(25): 117-118.
- [9] 程豪英. 复方苦参凝胶联合 LEEP 刀治疗中重宫颈糜烂 152 例的疗效观察 [J]. 中国卫生产业, 2013(1): 135.
- [10] 靖虹,邓杰. 苦参凝胶配合宫颈电圈环切术治疗宫颈病变的疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(20): 2542-2543.
- [11] 秦文平,彭丽英,尹巧燕,等. 高频电波刀宫颈环切术配合苦参凝胶治疗宫颈病变 126 例临床观察 [J]. 河北中医, 2010, 32(6): 864-865.
- [12] 邱云霞. 苦参凝胶联合微波治疗轻中度宫颈糜烂疗效观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(5): 186.
- [13] 顾桂兰. 微波治疗术后应用苦参凝胶治疗宫颈糜烂的临床体会 [J]. 中国医药科学, 2012, 2(3): 115-117.
- [14] 王素芹. 复方苦参凝胶联合微波治疗宫颈糜烂的临床疗效 [J]. 中国伤残医学, 2012, 20(9): 59-60.
- [15] 谭石,张武,王金锐. 高强度聚焦超声的原理及临床应用 [J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2006, 3(5): 312-315.
- [16] 周萍,何啸兰,许秀萍. 苦参凝胶联合聚焦超声治疗重度宫颈糜烂疗效分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(11): 1017.
- [17] 汪萍萍. 配制甲醛溶液联合苦参凝胶治疗宫颈创面愈合不良的临床分析 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 2079.
- [18] 廖秦平. 女性阴道微生态及阴道微生态评价 [J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(2): 81-83.
- [19] 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.
- [20] Morris M, Nicoll A, Simms I, *et al.* Bacterial vaginosis: a public health review [J]. *BJOG*, 2001, 108(5): 439-450.
- [21] 王婉萍,张甦. 苦参凝胶治疗细菌性阴道炎 40 例 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(11): 2009-2010.
- [22] Murdoch R, Black W P. Senile vaginitis treated with dienoestrol cream [J]. *Br Med J*, 1959, 2(5153): 678-679.
- [23] 陈炳锦,葛亚娟,朱芳,等. 倍美力软膏联合苦参凝胶治疗老年性阴道炎疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2008, 11(7A): 1181-1182.
- [24] 纪瑞云,柏雪,范爱萍,等. 常见阴道炎症的治疗进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36(4): 307-310.
- [25] 张国梅,相元翠. 苦参凝胶治疗混合性阴道炎的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(3): 86-87.
- [26] 孙桂华,陈炳锦,陈蕾,等. 甲硝唑联合苦参凝胶对滴虫性阴道炎患者阴道微生态的影响 [J]. 交通医学, 2009, 23(6): 692-693.
- [27] 苦参凝胶治疗包皮龟头炎的研究 [J]. 中国美容医学, 2012, 21(12): 426.
- [28] 缪建萍,卢灿峰,孟祥虎,等. 复方苦参凝胶节育与抗炎的体内实验研究 [J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(7): 656-660.