

基于“药物-成分-靶点”探讨中药复方辨证论治阴道炎的科学内涵

李宗霖¹, 谭晓华¹, 王格莹¹, 陈春宇¹, 马元甲², 阿迪力·艾斯托拉², 刘昌孝^{1,3}, 杨继^{1*}, 何新^{1*}

1. 广东药科大学, 广东 广州 510006

2. 和田地区药物研究所, 新疆 和田 848000

3. 天津药物研究院, 天津 300462

摘要: 阴道炎是目前常见的妇科疾病之一, 具有发病率、复发率相对较高的特点。中药复方治疗阴道炎疗效突出、复发率较低, 然而其治疗阴道炎的机制复杂, 成分、靶点间关系尚不清楚。通过从中、西医角度对阴道炎病因、病机、治则进行对比, 对中药复方辨证论治阴道炎的研究进展进行综述, 并通过网络药理学对清热利湿、健脾利湿、滋阴补肾型中药复方治疗阴道炎的成分、靶点进行收集, 说明中医辨证论治的治疗特点, 解释了中医分证型治疗阴道炎的合理性, 为中药复方治疗阴道炎的潜在药物发现及临床精准治疗提供参考。

关键词: 中药复方; 阴道炎; 阴道稳态; 网络药理学; 清热利湿; 健脾利湿; 滋阴补肾

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)21-7232-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.21.032

Exploring scientific connotation of traditional Chinese medicine compound on syndrome differentiation treatment for vaginitis based on “drug-component-target”

LI Zong-lin¹, TAN Xiao-hua¹, WANG Ge-ying¹, CHEN Chun-yu¹, MA Yuan-jia², ADIL Astulla², LIU Chang-xiao^{1,3}, YANG Ji¹, HE Xin¹

1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. Hetian Region Institute of Materia Medica, Hetian 848000, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: Vaginitis is one of the common gynaecological diseases at present, which is characterized by a relatively high incidence rate and recurrence rate. Traditional Chinese medicine (TCM) compound has an outstanding curative effect on vaginitis and a low recurrence rate, the mechanism of treating vaginitis is complex, and the relationship between components and target is still unclear. By comparing the etiology, pathogenesis and treatment of vaginitis from the perspectives of TCM and Western medicine, we review the progress of research on the evidence-based treatment of vaginitis with TCM compound, and collect the components and targets of TCM compound for the treatment of vaginitis by clearing heat and draining dampness, invigorating spleen and removing dampness, and nourishing *yin* and reinforcing kidney through network pharmacology to illustrate the therapeutic characteristics of TCM syndrome differentiation treatment, explain the rationality of TCM to treat vaginitis by syndrome differentiation, and provide a reference for potential drug discovery and clinical precision treatment of vaginitis with TCM compound.

Key words: traditional Chinese medicine compound; vaginitis; vaginal homeostasis; network pharmacology; clearing heat and draining dampness; invigorating spleen and removing dampness; nourishing *yin* and reinforcing kidney

阴道炎是一种常见的妇科感染性疾病, 是不同病因引起的多种阴道黏膜炎性疾病的总称^[1]。近年来, 我国女性感染阴道炎妇科疾病风险不断上升^[2]。

已有研究表明阴道炎与宫颈癌、原位癌显著相关, 若不及时采取有效治疗手段, 极易诱发为宫颈癌^[3]。目前临床治疗阴道炎以口服抗生素与外用化学药联

收稿日期: 2023-03-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174209); 和田地区本级技术与开发经费计划项目 (202105)

作者简介: 李宗霖 (1999—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药效评价与应用。E-mail: biubiulin123@163.com

*通信作者: 杨继, 讲师, 从事天然产物研究。E-mail: yangji@gdpu.edu.cn

何新, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与中药药动学研究。Tel: (020)39352880 E-mail: hexintn@163.com

用为主，常规的用药包括甲硝唑、氟康唑、硝酸咪康（达克宁）等抗生素类药品。短期内化学药治疗阴道炎有效程度可高达 90%，但治愈后的复发率高，其中 30%~40% 的患者在治疗完成后 3 个月内复发，且阴道内的优势菌群也无法建立^[4]。

中医认为阴道炎属于“阴痒”“带下过多”的范畴，自古以来就陆续有医学文献对其进行记录和临床研究。相较于化学药，中药临床疗效稳定、不良反应少、耐药性低，患者易接受。中药治疗阴道炎有以下特点：（1）在中医整体观念的指导下，辨证施治、因人而治^[5]；（2）中药通过多组方、多成分、多靶点进行治疗，处方灵活调整，减少临床中耐药情况发生；（3）标本兼治，内服结合外用进行治疗^[6]。现代药理研究表明中药可通过抑制致病菌、抑制微生物膜的形成、增强免疫力、降低局部炎症、减少氧化应激反应等作用机制发挥治疗阴道炎的作用^[7]。由于中药成分、作用机制及靶点的复杂性，传统中医药理论与现代药理机制相结合较为困难。

网络药理学是系统生物学研究的重要工具，可利用网络可视化方法分析疾病与药物及靶点间复杂的相互作用关系，具有整体性和系统性^[8]。然而通过网络药理学对中医辨证论治、成分靶点交叉研究仍处于空白，基于网络药理学对于不同证型中药复方治疗阴道炎的相关化学成分及靶点尚未有系统研究。本文系统归纳了中、西医治疗阴道炎的治疗策略，并通过网络药理学对不同类型中药复方活性成

分及靶点进行对比分析，以阐明中药复方治疗阴道炎的中医理论与现代药理间关系。

1 中西医阴道炎病因及治疗策略对比

1.1 西医角度阴道炎病因及治疗策略

现代医学根据病因将阴道炎分为细菌性阴道炎（bacterial vaginosis, BV）、霉菌性阴道炎（vulvovaginal candidiasis, VVC）及滴虫性阴道炎（trichomonad vaginitis, TV），其中 BV 和 VVC 是较为常见的类型^[9]。BV 是由于阴道内乳酸杆菌的消耗和阴道加德纳菌、阴道阿托波菌等兼性厌氧菌或厌氧菌的过度生长而导致下生殖道菌群失调所引起的。阴道内正常菌群失衡，继而发生混合感染^[10]。对于 BV，化学药通常采取口服或局部应用抗厌氧菌药物进行治疗^[11]，美国疾病预防控制中心的最新治疗指南，推荐口服或阴道内注射抗生素，包括甲硝唑和克林霉素等^[12]。VVC 又称为外阴阴道假丝酵母菌性阴道炎，主要由念珠菌引起的外阴阴道炎症。化学药治疗外阴阴道假丝酵母菌病的主要方法是外用唑类制剂同时口服氟康唑进行治疗^[13]，临床治疗中耐药性及停药后易复发等问题较为常见^[14]。TV 是外源性病原体阴道毛滴虫入侵引起的阴道炎症^[15]，化学药治疗通常使用口服硝基咪唑类药物减轻 TV 症状并减少对伴侣的传染，如甲硝唑、替硝唑^[16]。西医治疗阴道炎常见的病因、症状及治疗策略见图 1。

1.2 中医角度阴道炎病因及治疗策略

阴道炎在中医理论中属于阴痒、带下过多的范畴^[17]，首见于《素问·骨空论》。“阴痒”指妇女外阴

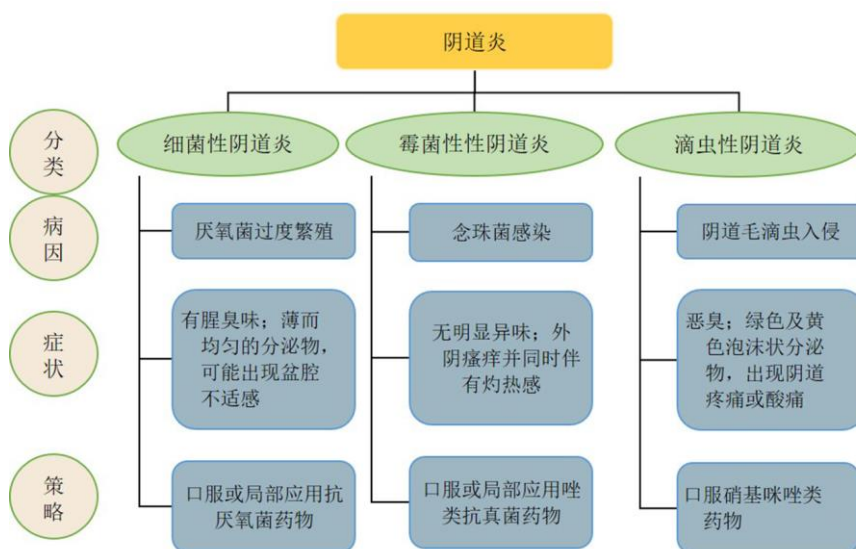


图 1 阴道炎常见的病因、症状及治疗策略

Fig. 1 Common causes, symptoms and treatment strategies of vaginitis

及阴道瘙痒,甚则痒痛难忍,坐卧不安。“带下”多古今各位医家认为带下病以脾虚、肾虚、肝郁、湿热、湿热邪毒证为多见^[19],其核心病因为湿邪,其病变部位在任带二脉。中医临床上根据病因病机通常将阴道炎分为 4 个证型:(1) 湿热下注型,肝经湿热或肝郁脾化火生湿,湿热之邪,阴经下注,蕴结阴器,而致“带下”,浸淫阴部,而致“阴痒”;(2) 脾虚湿困型,脾虚则失于运化,水湿内停,积久化热,流注下焦,损伤任带,而致“带下”,湿热蕴积生虫,或外阴不洁,或久居阴湿之地,湿虫滋生,虫蚀阴中,浸

淫阴部,又致“阴痒”;(3) 肾虚不固型,肾阳气不足,则命门火衰,湿从寒化,任带失约或肾气不固,封藏失职,精液滑脱而致“带下”,浸淫阴部,而致“阴痒”^[20];(4) 肝肾阴虚型,阴虚失守,精血亏少,阴部肌肤失养,阴虚生风化燥,风动则痒,发为“阴痒”,若复感湿邪,任脉不固,带脉失约,湿浊下注,则为“带下”^[21]。依据中医对阴道炎辨证的病因病机,可通过健脾利湿、清热利湿、温肾固湿、滋阴补肾进行治疗。中医治疗阴道炎常见的病因、症状及治疗策略见图 2。

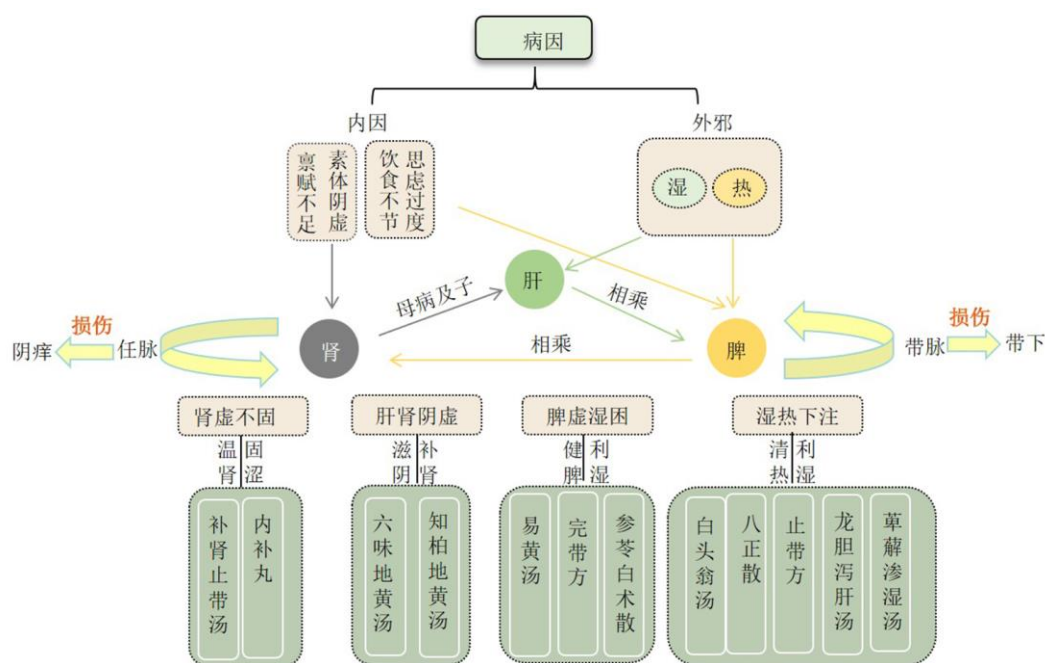


图 2 中药治疗阴道炎常见的病因、症状及治疗策略

Fig. 2 Common causes, symptoms and treatment strategies of TCM in treating vaginitis

2 中药复方治疗阴道炎的药理及临床研究

2.1 清热利湿类复方

2.1.1 白头翁汤 白头翁汤方中白头翁为君药,黄连、黄柏为臣药,秦皮为佐药,4 味药均为苦寒药,具有清热解毒、凉血止痢的功效^[22]。Yang 等^[23]研究表明白头翁汤可抑制白色念珠菌增殖、黏附和炎症,同时下调 C 型凝集素受体-1 (dendritic cell associated C-type lectin-1, Dectin-1) 通路相关重要基因和蛋白表达水平。体内模型中,白头翁汤正丁醇提取物可减少外阴阴道念珠菌病小鼠阴道分泌物中的真菌载荷和白念珠菌菌丝数量,降低阴道组织活性氧与阴道灌洗液中炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-18 和 S100 钙结

合蛋白 A8 的含量,下调阴道组织中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、凋亡斑点样蛋白、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cysteine-aspartate protease-1, Caspase-1)、Dectin-1、脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, Syk)、髓细胞分化初级反应蛋白 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)、Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2)、TLR4、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 蛋白表达。表明白头翁汤可能通过下调 TLRs/MyD88 与 Dectin-1/Syk 通路及激活 NLRP3 炎症小体激活相关^[24]。临床实验中,通过观察 49 例复发性白色念珠菌性阴道病,通过后期随访调查发现,白头翁汤治疗组复发率为 25%,而氟

康唑对照组复发率为 47%，说明白头翁汤长期治疗疗效显著优于化学药组^[25]。

2.1.2 八正散 八正散中滑石、木通为君药，篇蓄、瞿麦、车前子为臣药，栀子、甘草、大黄为佐药。临床使用中，也可使用白茅根替代滑石进行辨证施治^[26-27]。全方有清热泻火、利水通淋的功效^[28]。药理研究表明八正散可抑制大鼠炎症反应，提高局部免疫力，抑制细菌生长^[29]。临床实验中，相较于甲硝唑治疗，中医辨证论治思想指导下的八正散加减方对于湿热型 BV 表现出显著的临床疗效，且各项指标优于甲硝唑治疗组^[30]。体外抑菌实验表明，八正散中君药瞿麦水与乙醇提取物对革兰阴性菌（痢疾杆菌和霍乱弧菌）和革兰阳性菌（蜡样芽孢杆菌）具有良好的抗菌作用^[31]。

2.1.3 止带方 止带方由茯苓、猪苓、车前子、泽泻、黄柏、茵陈等组成。茯苓、猪苓、车前子、泽泻起到渗湿止带的功效；赤芍及丹皮具有清热、凉血活血的功效；黄柏、栀子、茵陈具有泄热解毒的功效；川牛膝利水通淋、引诸药下行；全方共奏起到清利湿热止带、解毒杀虫的效果^[32]。止带方显著降低血清炎症因子 TNF- α 、超敏 C 反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP）、IL-6 和 IL-8 水平，提高体内免疫球蛋白 G（immunoglobulin G, IgG）、IgM 和 IgA 水平^[33-34]，改善阴道炎临床症状。临床实验中，口服止带方联合外用克林霉素阴道凝胶相较于单独外用克林霉素阴道凝胶疗效更佳^[35]。

2.1.4 龙胆泻肝汤 龙胆泻肝汤由龙胆草、栀子、黄芩、木通、泽泻、车前子、柴胡等组成^[36]。该方龙胆草为君药，清肝胆湿热。黄芩燥湿泄热，栀子清泄三焦火热，为方中臣药。以泽泻、木通、车前子为佐药，引导湿热从小便而去。佐以当归、地黄滋阴，以防伤肝之阴血。柴胡引导药物归为肝胆经，调畅气机，甘草和中护胃^[37]。全方起到清肝利胆之功效。龙胆泻肝汤通过抑制细菌碱性磷酸酶和唾液酸酶 mRNA 抑制致病菌的生长，同时能抑制阴道加德纳菌的细胞毒性、黏附能力和生物膜形成^[38-39]。药理研究发现，服用龙胆泻肝汤胶囊后可抑制巴豆油致小鼠耳肿胀及角叉菜胶致大鼠肿胀，证明龙胆泻肝汤具有明显的抗炎作用^[40]。龙胆泻肝汤中臣药黄芩可通过黄芩苷增加热核酸酶的产生，抑制致病细菌及真菌的黏附并破坏细菌生物膜^[41]。临床研究表明相较于甲硝唑，龙胆泻肝汤治疗细菌性阴道病可有效缓解症状和改善阴道内环境，提高疗效，且

安全性较好^[42]。

2.1.5 萆薢渗湿汤 萆薢渗湿汤中萆薢为君药，黄柏丹皮为臣药，茯苓、薏苡仁、泽泻、滑石和通草为佐药，全方共奏清热利湿，扶正祛邪之功效^[43]。相关研究表明萆薢渗湿汤增强辅助性 T 淋巴细胞 1（helper T lymphocyte 1, Th1）的活性，使其产生大量的细胞因子，从而提高宿主的免疫功能，减少 IL-6 的产生，抑制了 T 细胞炎症因子的合成，减轻机体的炎症反应^[44]。临床研究表明萆薢渗湿汤治疗外阴阴道假丝酵母菌病，有效改善患者临床症状和体征，降低复发率及不良反应^[45]。

2.2 健脾利湿类复方

2.2.1 易黄汤 易黄汤由山药、芡实、黄柏、车前子及白果 5 味中药组成。山药、芡实共为君药，白果为臣药，黄柏、车前子为佐药，临床应用历史悠久，主治妇科黄带，具有健脾祛湿、清热止带功效^[46]。易黄汤中君药山药已广泛用于脾虚证，并对免疫系统发挥积极作用，山药具有激活免疫相关细胞（脾细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞）的能力并介导其分泌，研究表明山药多糖可通过丝裂原活化蛋白激酶和 NF- κ B 信号通路发挥其免疫调节活性^[47]。体外实验表明，山药芡实联用可改善小鼠血清 IL-4、 γ -干扰素水平，通过影响免疫功能来改善小鼠脾虚状态，具有健脾益气的功效^[48]。临床试验表明加减易黄汤联用克霉唑阴道片相较于克霉唑阴道片单用治疗脾虚湿热型复发性外阴阴道假丝酵母菌病疗效确切，改善临床症状同时在恢复及维持阴道微生态环境方面具有明显优势^[49]。

2.2.2 完带方 完带方具有健脾化湿、疏肝理气、升举阳气的功效，主要用于脾虚湿盛、清阳下陷、肝郁不舒所致的白带、泄泻、水肿、淋证等^[50]。该方由白术、山药、人参、白芍、车前子、苍术、甘草、陈皮等组成。相关研究表明完带方中的君药白术可通过 NF- κ B 和 Janus 激酶（Janus kinase, JAK）/信号转导与转录激活子通路促进 T 淋巴细胞增殖，增加 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞百分比，激活巨噬细胞，增强免疫^[51]。体内模型中，完带方通过抑制转化生长因子- β 1（transforming growth factor- β 1, TGF- β 1）、TNF- α 蛋白的表达，减轻机体的炎症反应来发挥疗效^[52]。临床研究发现，完带方治疗顽固性阴道炎有效率为 100%^[53]；复发性念珠菌阴道炎有效率为 93%^[54]；复发性 VVC 有效率为 96.97%^[55]；外阴阴道假丝酵母菌病有效率为 96%^[56]。

2.2.3 参苓白术散 参苓白术散由人参、茯苓、白术、白扁豆、桔梗、莲子、砂仁、山药、薏苡仁、甘草组成,具有益气健脾、渗湿止泄之功效^[57]。药理研究发现参苓白术散可能通过调控 NLRP3 炎症小体信号通路相关蛋白及其相关炎症因子抑制炎症反应,从而对阴道炎起到一定疗效^[58]。临床研究表明在治疗效果以及降低复发率方面参苓白术散加味联用化学药相较于单用化学药治疗反复念珠菌性阴道炎具有明显的优势^[59]。

2.3 滋阴补肾类复方

2.3.1 六味地黄汤 六味地黄汤为著名的滋补肝肾方剂,该方中熟地为方中的君药,与山茱萸、山药称为“三补”,补肾、肝、脾三阴,以收补肾治本之效,其中山茱萸与山药共为臣药;牡丹皮、泽泻、茯苓为“三泻”使得“补中有泻”,共为佐药^[60]。全方起到清热止带、滋养肝肾的功效。六味地黄汤中的地黄多糖可通过与 G 蛋白偶联雌激素受体 30 (G protein conjugated estrogen receptor 30, GPR30) 和雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 相互作用,诱导树突状细胞的成熟,促进 T 细胞的活化和 γ -干扰素、TNF- α 的产生,提高机体免疫力^[61-62]。临床试验通过比较参照组与治疗组治疗前后的疗效,细菌学效果等指标,结果显示 BV 使用六味地黄汤治疗效果更佳并且安全可靠^[63]。

2.3.2 知柏地黄汤 知柏地黄汤由熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、牡丹皮、泽泻、黄柏、知母组成。方中熟地黄滋补肾阴、山药滋肾补脾、山茱萸滋肾益肝,3 药合用既能滋阴补肾填精,又可滋肾养肝固涩^[64-65]。全方合用可滋阴补肾、降浊利湿,在临床上常用于肝肾阴虚、阴不制阳、虚火偏亢等症^[66]。知柏地黄丸可降低 IL-4、IL-12 水平^[67]。体外实验表明,知柏地黄汤可有效调节大鼠内分泌功能、改善生殖道衰老状态,对预防和治疗萎缩性阴道炎的发生具有较好效果。且随着知柏地黄汤给药剂量的增加,药效增强^[68]。临床试验表明患者经知柏地黄汤治疗后,可快速改善临床症状及阴道内环境^[69]。

2.4 温肾固涩类复方

2.4.1 内补丸 内补丸组方中鹿茸与肉苁蓉补肾壮阳;菟丝子固涩止带、滋补肝肾;沙蒺藜温肾止痛;肉桂、炙附子温养命门、壮阳补火;黄芪益气助阳;桑螵蛸固精收涩;白蒺藜祛风除湿;紫菀茸补肺益肾^[70]。全方起到固摄止带、温肾培元的功效。药理研究表明内补丸可降低卵泡刺激素 (follicle

stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平,提升雌二醇水平,有效改善妇女体内激素水平^[71]。临床试验表明治疗组采用内补丸联合甲硝唑治疗效果优于单独使用甲硝唑^[72]。

2.4.2 补肾止带汤 补肾止带汤由鹿角霜、菟丝子、紫石英、续断、白术等构成。补肾止带汤中的鹿角霜、紫石英补肾壮阳;菟丝子、续断、女贞子补肾固精;当归、白芍滋阴补血;白术、茯苓健脾益气以滋生血之源;配以乌贼骨以收敛止带。诸药相配,共奏温肾固涩之效^[73]。相关研究发现,加味补肾止带汤联合知柏地黄丸进行治疗相较于单独使用甲硝唑,可显著改善患者的阴道 pH 值、血清性激素 (雌二醇、FSH) 水平,结果显示加味补肾止带汤联合知柏地黄丸治疗相较于单独使用甲硝唑阴道炎疗效明显^[74]。现代药理学研究表明,加味补肾止带汤可调节机体内分泌,增强抵抗力,抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等病原菌发挥治疗阴道炎的作用^[75]。

中药复方治疗阴道炎的作用机制见表 1。

3 中药复方治疗阴道炎网络药理学分析

网络药理学基于药物和疾病间的相互作用,在体外通过计算机虚拟技术构建了“药物-成分-靶点-通路-疾病”的多层次网络,具有整体性和系统性的特点^[76]。本文通过对清热利湿、健脾利湿、滋阴补肾 3 种治法治疗阴道炎的中药复方进行网络药理学分析,对其中关键活性成分及关键靶点进行总结研究。由于温肾固涩类药物当前研究较少,文献数量不足,故本文未对温肾固涩类药物进行网络药理学研究。

3.1 成分及靶点筛选

以清热利湿、健脾利湿、滋阴补肾 3 个类型中药复方为研究对象,通过中药系统药理分析平台 (traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP, <http://tcmspnmw.com/>),结合文献方法收集中药复方中各味药的主要化学成分,筛选条件为口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$,化合物类药性 (druglikeness, DL) ≥ 0.18 ,使用药动学参数筛选出可能的药物小分子,获得各中药复方主要活性成分的作用靶点^[77-78]。

3.1.1 阴道炎疾病靶点收集 通过 Gene Cards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、治疗靶点数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 和在线人类孟德尔遗传数据库 (<https://www.omim.org/>) 检索阴道炎的疾病靶点。

表 1 常见治疗阴道炎中药复方的功效与作用机制

Table 1 Efficacy and mechanism of common TCM compound for treatment of vaginitis					
类型	复方	组成	中医功效	疗效与潜在作用机制	文献
清热利湿	白头翁汤	白头翁、黄柏、黄连、秦皮	清热解毒、凉血止痢	抑制白色念珠球菌，减少阴道分泌物中的真菌载荷和白念珠菌菌丝数量珠菌生长	22-25
	八正散	车前子、瞿麦、篇蓄、滑石(白茅根)、栀子等	清热泻火、利水通淋	抑制炎症反应，提高局部免疫功能，抑制细菌生长	26-31
	止带方	茯苓、猪苓、车前子、泽泻、黄柏、茵陈等	清热利湿止带、解毒杀虫	改善局部免疫功能	32-35
	龙胆泻肝汤	龙胆草、栀子、黄芩、木通、泽泻、车前子、柴胡等	清热利湿、化瘀止痛	抑制细菌碱性磷酸酶和唾液酸酶 mRNA 抑制致病菌的生长	36-42
	萆薢渗湿汤	萆薢、薏仁、黄柏、茯苓、丹皮、泽泻等	清热利湿、扶正祛邪	增强 Th1 细胞的活性，减少 IL-6 的产生，减轻机体的炎症反应	43-45
健脾利湿	易黄汤	山药、芡实、黄柏、车前子、白果	健脾祛湿、清热止带	通过提高免疫活性物质水平，促进巨噬细胞吞噬活性和免疫器官指数，增强免疫力	46-48
	完带方	白术、山药、人参、白芍、车前子、苍术等	健脾化湿、疏肝理气、升举阳气	抑制大鼠体内 TGF-β1、TNF-α 蛋白的表达，减轻炎症反应	50-52
	参苓白术散	人参、茯苓、白术、白扁豆、桔梗、莲子等	益气健脾、渗湿止泻	调控 NLRP3 炎症小体信号通路相关蛋白及其相关炎症因子	57-59
滋阴补肾	六味地黄汤	熟地、山茱萸、山药、丹皮、泽泻、茯苓	清热止带、滋养肝肾	与雌激素受体 GPR30 和 ERα 相互作用，诱导树突状细胞的成熟，提高免疫力	60-62
	知柏地黄汤	熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、牡丹皮、泽泻、黄柏、知母	滋阴补肾、降浊利湿	降低 IL-4、IL-12 水平，提高阴道健康水平	64-68
温肾固涩	内补丸	鹿茸、肉苁蓉、菟丝子、沙苑藜、桑螵蛸等	固摄止带、温肾培元	降低 FSH、LH 水平，提升雌二醇水平	70-72
	补肾止带汤	鹿角霜、菟丝子、紫石英、续断、白术等	滋养肝肾、解毒祛湿	降低阴道 pH 值、血清雌二醇水平，提高 FSH 水平，抑制病原菌	73-75

3.1.2 3 种类型中药复方的活性成分与靶点收集

3 种类型中药复方所含的中药主要活性成分及其靶点数见表 2。通过 TCMSP 平台检索 10 个中药复方 45 味中药成分，删除重复后，清热利湿型复方中，白头翁汤共收集 36 个活性成分及 216 个靶点；八正散共收集 121 个活性成分及 276 个靶点；止带方共收集 80 个活性成分及 245 个靶点；龙胆泻肝汤共收集 162 个活性成分及 272 个靶点；萆薢渗湿汤共收集 32 个活性成分及 212 个靶点；健脾利湿型复方中，易黄汤检索到 55 个活性成分及 334 个靶点；完带方检索到 149 个活性成分及 284 个靶点；参苓白术散检索到 143 个活性成分及 225 个靶点；滋阴补肾型复方中，六味地黄汤共有 42 个活性成

分及 217 个靶点；知柏地黄汤共有到 71 个活性成分及 234 个靶点。

3.2 药物-关键化合物-疾病靶点基因网络构建

通过 Cytoscape 软件构建对应药物-关键化合物-疾病靶点基因网络图，并根据 degree 值调整节点的大小并排序，药物-成分-靶点的可视化网络图见图 3。清热利湿、健脾利湿、滋阴补肾型 10 个中药复方治疗阴道炎 degree 值排名前 5 的化学成分及作用靶点如图 4 所示。通过数据库筛选、网络药理学预测发现中药复方治疗阴道炎的活性成分中槲皮素、木犀草素、山柰酚、异鼠李素、黄芩苷为 degree 值排名前 5 的主要成分。筛选出与阴道炎疾病靶点重合的靶点数为 160 个，PTGS2、PTGS1、ESR1、热休

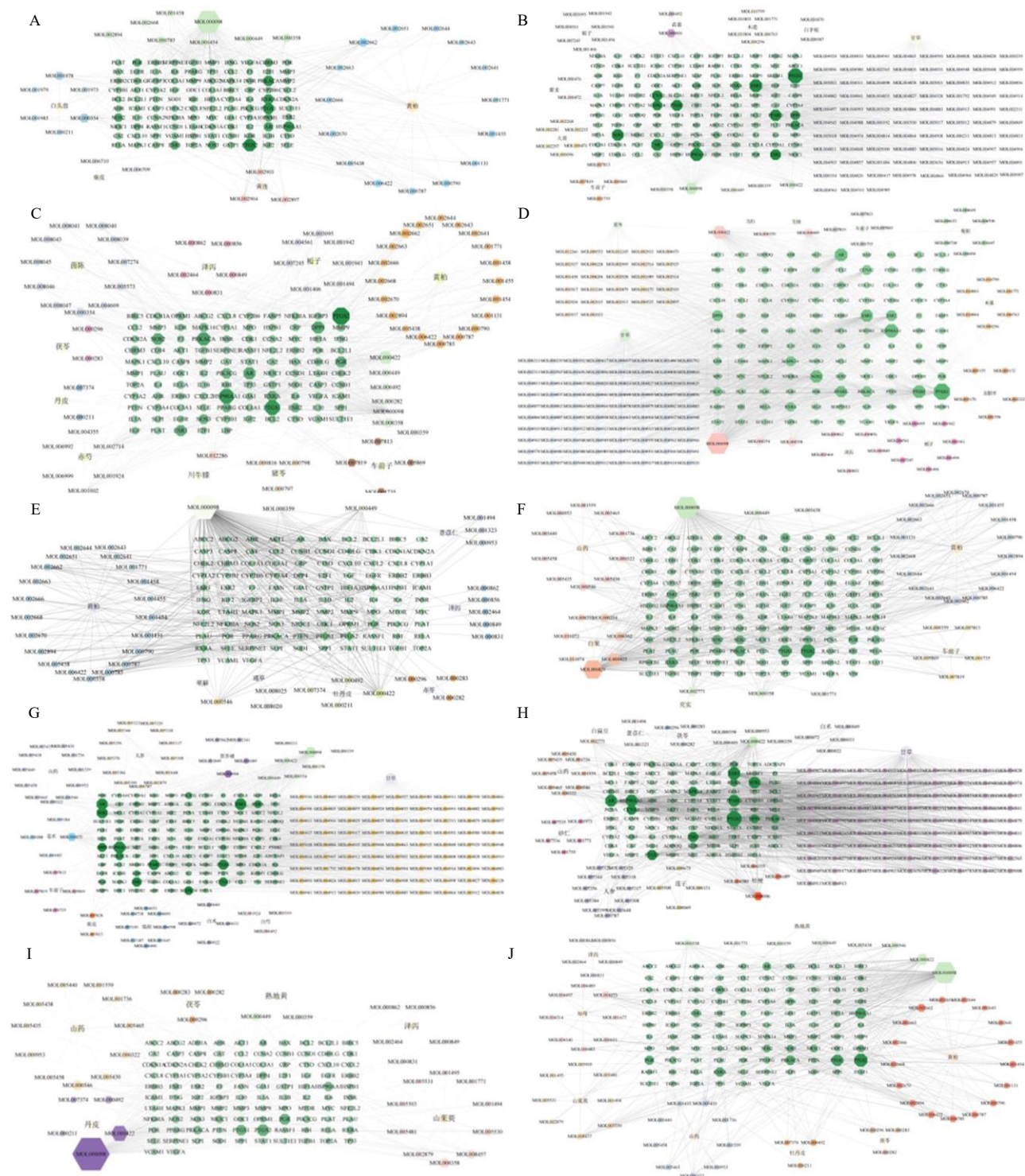
表 2 10 个复方所含中药的活性成分和靶点数

Table 2 Number of targets and active ingredients contained in 10 TCM compounds for treatment of vaginitis

类型	复方	中药	活性成分数	靶点数	类型	复方	中药	活性成分数	靶点数		
清热利湿	白头翁汤	白头翁	8	56	健脾利湿	易黄汤	山药	12	54		
		黄柏	23	227			芡实	1	16		
		黄连	9	150			黄柏	23	227		
		秦皮	3	15			车前子	6	111		
	八正散	车前子	6	111	完带方		白果	12	276		
		瞿麦	2	28			白术	4	10		
		篇蓄	5	173			山药	12	54		
		白茅根	4	31			人参	16	105		
	止带方	栀子	11	179	参苓白术散		白芍	7	60		
		甘草	84	798			车前子	6	111		
		木通	8	41			苍术	4	36		
		大黄	7	56			甘草	84	798		
		茯苓	3	7			陈皮	5	47		
		猪苓	4	4			黑芥穗	7	81		
		车前子	6	111			柴胡	12	169		
		泽泻	6	6			人参	16	105		
		黄柏	23	227			茯苓	3	7		
		茵陈	13	189			白术	4	10		
		栀子	11	179			白扁豆	1	16		
		赤芍	11	76			桔梗	4	68		
	丹皮	6	133	莲子	4	8					
	川牛膝	3	115	砂仁	7	26					
	龙胆泻肝汤	龙胆草	6	31	滋阴补肾	六味地黄汤	山药	12	54		
		栀子	11	179			薏苡仁	5	14		
		黄芩	30	281			甘草	84	798		
		木通	8	41			熟地黄	2	9		
	泽泻	6	6	山茱萸			12	47			
	车前子	6	111	山药			12	54			
	柴胡	12	169	丹皮			6	133			
	甘草	84	798	泽泻			6	6			
	当归	2	79	茯苓			3	7			
	生地	2	46	知柏地黄汤				熟地黄	2	9	
	草薢渗湿汤	草薢	1					13	山药	12	54
		赤苓	3					7	山茱萸	12	47
		黄柏	23					227	茯苓	2	7
		牡丹皮	6	133			牡丹皮	6	133		
		通草	3	6					泽泻	6	6
		薏苡仁	5	14					黄柏	23	227
		泽泻	6	6	知母	11			88		

克蛋白 90α (heat shock protein 90α family class A member 1, HSP90AA1)、蛋白激酶 cAMP 激活催化亚基 α (cAMP-dependent protein kinase α-catalytic subunit, PRKACA) 为 degree 值排名前 5 的作用

靶点。
3.2.1 中药复方治疗阴道炎的主要活性成分 本研究将 3 种类型中药复方活性成分汇总并进行 degree 值排序, 发现中药复方可通过槲皮素、木犀



A~J 分别为白头翁汤、八正散、止带方、龙胆泻肝汤、萆薢渗湿汤、易黄汤、完带方、参苓白术散、六味地黄汤及知柏地黄汤对应药物-关键化合物-疾病靶点基因网络图

A~J are corresponding drug-key compound-disease target gene network diagram of Baitouweng Decoction, Bazheng Powder, Zhidai Formula, Longdan Xiegan Decoction, Bixie Shenshi Decoction, Yihuang Decoction, Wandai Formula, Shenling Baizhu Powder, Liuwei Dihuang Decoction and Zhibai Dihuang Decoction

图 3 10 个中药复方药物-成分-靶点网络图

Fig. 3 Drug-component-target network diagram of 10 TCM compounds

草素、山柰酚、异鼠李素、黄芩苷等活性成分发挥治疗阴道炎的作用。

槲皮素具有抗炎、抗菌的药理作用，体外实验发现槲皮素治疗 VVC 模型大鼠时，菌丝细胞消失，

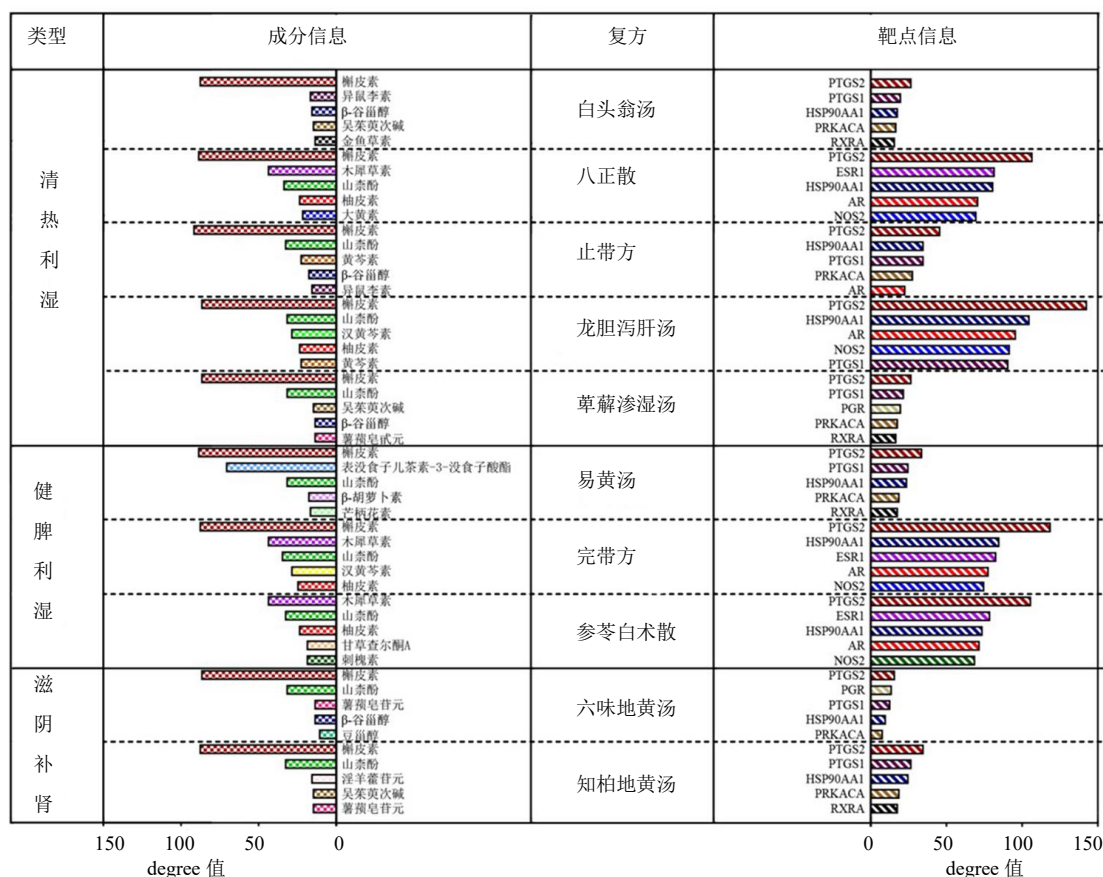


图4 10个中药复方关键化学成分及核心靶点

Fig. 4 Key chemical components and core targets of 10 TCM compounds

只有少量酵母形式的细胞可见,且阴道黏膜没有明显的炎症细胞浸润的迹象,表明槲皮素对白色念珠菌引起的 VVC 具有良好疗效^[79]。槲皮素通过激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)途径抑制 NF-κB 信号传导途径和炎症反应,从而降低巨噬细胞的氧化应激损伤,发挥治疗阴道炎的作用^[80]。

木犀草素为常见的抗炎活性成分, 通过 IL-17 信号通路及 NF- κ B 信号通路对阴道炎发挥治疗作用, IL-17 信号通路及 NF- κ B 信号通路是介导阴道炎发生发展的重要炎症通路^[81], 研究发现, IL-17 信号通路相关的细胞因子参与并促进了阴道炎的发生^[82], 而 NF- κ B 信号通路是一种经典的促炎信号通路。在啮齿类动物的体内实验模型中, 能够抑制与阴道炎相关的微生物, 证明木犀草素适用于治疗阴道感染^[83]。

山柰酚是一种黄酮类化合物，在抗菌染抗炎方面具有良好的效果，相关研究表明山柰酚能够显著

抑制脂多糖诱导的人单核细胞 THP-1 的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路的表达, 起到抗炎的作用^[84]。通过对最低抑菌浓度、最小杀菌浓度分析发现, 山柰酚可显著抑制白色念珠菌生物膜的形成和菌丝生长, 可用于治疗白色念珠菌引起的 VVC^[85]。山柰酚可能通过抑制白色念珠菌入侵诱导的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放, 发挥抑菌、抗炎作用^[86]。

异鼠李素可通过通路传导调节细胞代谢、促进细胞生长和增殖等,同时还具有抑制女性阴道炎患者阴道内细胞凋亡作用^[87]。研究表明,异鼠李素可通过抑制相关促炎因子或与炎症相关的通路来发挥抗炎作用,进一步缓解或治疗阴道炎^[88]。

黄芩苷具有抗炎、抑菌、清除自由基等作用，也是治疗阴道炎的核心化合物，相关研究表明黄芩苷在体外对白色念珠菌及阴道毛滴虫均有明显的抑制和杀灭作用，用于治疗 VVC 及 TV^[89-90]。小鼠模型中，黄芩苷通过调节细胞因子 TNF- α 、 γ -干扰素、IL-10 的表达，调控 CD4⁺、CD8⁺ 水平改善小鼠生殖

道炎症状态,起到免疫调节抗感染作用^[91]。

3.2.2 中药复方治疗阴道炎的主要作用靶点 本研究将 3 个证型相关复方作用靶点汇总并进行 degree 值排序,PTGS2、PTGS1、ESR1、HSP90AA1、PRKACA 为 degree 值排名前 5 的作用靶点。

PTGS1、PTGS2 为环氧合酶-1 (cyclooxygenase-1, COX-1) 与 COX-2 基因编码,是花生四烯酸代谢过程中的关键酶,花生四烯酸经氧化后生成异构前列腺素 H₂ (prostaglandin H₂, PGH₂),大部分细胞中的 PGH₂ 能在合成酶的作用下转化成 PGE₂,它能够通过上调细胞因子的表达或者调节免疫细胞的分化以引起炎症^[92]。同时,PTGS2 可在细菌感染期间,激活巨噬细胞吞噬细菌发挥抑菌的作用^[93]。

ESR1 其编码的 ER α 是一种配体激活的转录因子,可以调控雌激素水平,主要分布于有雌激素效应的组织^[94]。雌激素有利于乳酸杆菌利用糖原生成乳酸,维持阴道 pH 稳态,在提高阴道清洁度的同时增强抗感染能力^[95]。中药复方对 ESR1 的调控可能在治疗阴道炎方面发挥重要的作用。

HSP90AA1 为 HSP 家族的重要成员之一,Hsp90 在产生和维持真菌耐药性过程中具有重要的作用,在高温胁迫下,Hsp90 高表达,调控细胞内蛋白运输;同时通过调节细胞内信号通路,增强真菌的耐药性^[96]。中药复方通过抑制 Hsp90,可有效阻止真菌如白色念珠菌产生耐药性,改善阴道内微环境。

PRKACA 基因是编码蛋白质激酶 A (protein kinase A, PKA) 的基因之一,PKA 是第 2 信使环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 下游分子,活化的 cAMP/PKA 通路可以抑制炎症反应^[97]。cAMP/PKA 通路同时会通过多种途径发出信号激活或抑制白色念珠菌丝转换通路,进而调节白色念珠菌多种生物学行为^[98]。

通过网络药理学预测说明中药复方可能是通过直接作用于环加氧酶受体、雌激素受体、热休克蛋白等靶点,并通过调节炎症通路、雌激素信号通路、甲状腺激素信号通路达到其治疗目的。从侧面反应了多成分、多靶点和多通路的协同作用发挥中药复方治疗阴道炎的功效。

3.3 中药复方治疗阴道炎靶点异同

利用 Bioinformatics 网站将治疗阴道炎的清热利湿复方、健脾利湿复方与滋阴补肾复方的活性成分靶点进行匹配,绘制韦恩图。得到清热利湿复方、

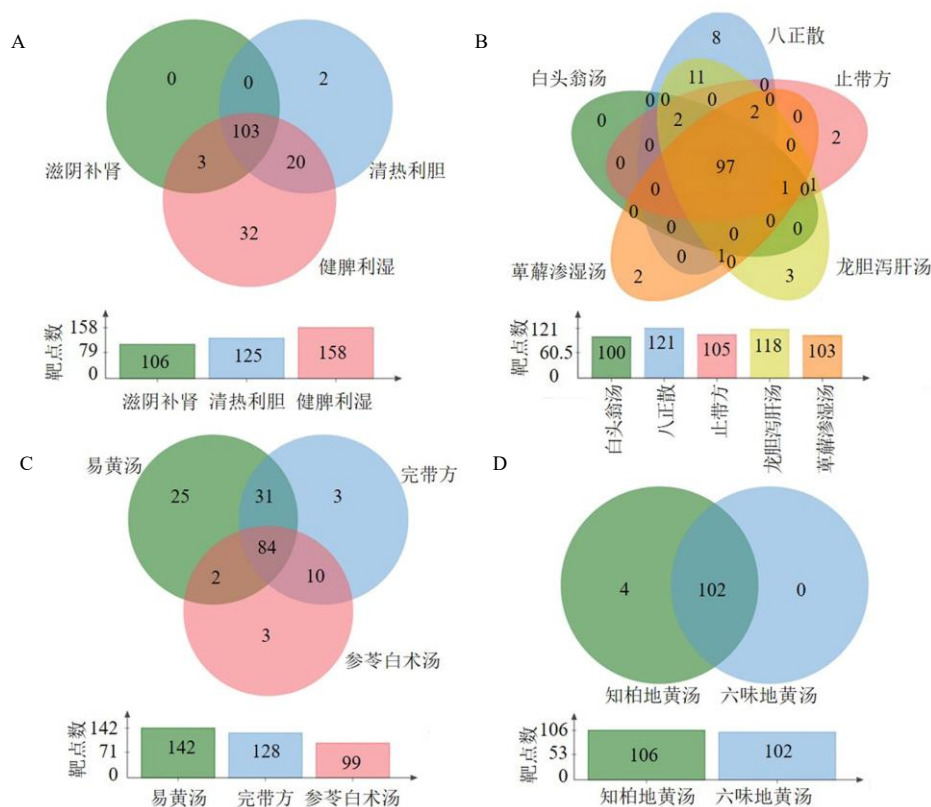
滋阴补肾复方与健脾利湿复方的交集靶点 103 个,健脾利湿复方与滋阴补肾复方交集靶点 3 个,健脾利湿复方与清热利湿复方交集靶点 20 个,健脾利湿复方靶点 32 个,清热利湿靶点 2 个。将 5 种清热利湿类中药复方、3 种健脾利湿类中药复方、2 种滋阴补肾中药复方作用靶点分别绘制韦恩图,得到各类型复方交集靶点与各中药复方特有靶点。中药复方靶点差异韦恩图见图 5,不同中药复方成分靶点差异见图 6。

3.3.1 清热利湿类中药复方治疗阴道炎成分及靶点异同 清热利湿类药物主要共有活性成分有槲皮素、异鼠李素、 β -谷甾醇、山柰酚等,所对应的作用靶点有 PTGS2、PTGS1、HSP90AA1 等。据此推断,清热利湿类中药复方中的有效活性成分作用于 PTGS2、PTGS1、HSP90AA1 等相关靶点,通过调节炎症细胞的增殖、分化、消亡,增加细胞免疫等一系列途径抑制炎症反应,达到治疗阴道炎的目的。

止带方中特有的靶点为白细胞分化抗原 14 (cluster of differentiation antigen 14, CD14)、脂多糖结合蛋白 (lipopolysaccharide binding protein, LBP),这 2 个靶点来自于止带方中赤芍的芍药苷与黄芩素,赤芍具有较强的抗炎及抗氧化应激等多种药理作用。CD14 受体是脂多糖受体,由于 CD14 分子缺少跨膜区,只有与脂多糖形成复合物后,再进一步与细胞表面的 TLR4 结合,通过信号转导通路使转录因子活化,引起相关基因的转录,释放大量炎症介质,从而诱导 Th1 型免疫上调,抑制 Th2 型免疫,降低变应性疾病的发生率^[99-100]。LBP 可与脂多糖结合诱发炎症反应,止带方可能通过阻止 LBP 与脂多糖结合来抑制炎症的产生。

八正散有 8 个特有的靶点,其中主要来自于方中的瞿麦的大黄素、篇蓄的木犀草素以及甘草的柚皮素中。篇蓄与瞿麦作为方中的臣药具有清利湿热、利尿通淋的作用。在 8 个靶点中,CSF2 在促进炎症中起作用。鼠双微体基因 2 (murine doubleminute2, MDM2)被视作为致癌因子,柚皮素通过调节 MDM2 的表达来减轻炎症相关反应^[101]。X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 可导致肿瘤细胞凋亡抑制和增殖,并且它参与信号通路调节,促进肿瘤生长和转移^[102]。

龙胆泻肝汤 3 个特有靶点为纤维连接蛋白 1 (fibronectin 1, FN1)、FAS 配体基因 (FAS ligand, FASLG)、细胞色素 P450 酶 2C9 (cytochrome



A-不同功效中药复方治疗阴道炎药物-疾病靶点的韦恩图 B~D-分别为清热利湿、健脾利湿、滋阴补肾型不同复方的韦恩图

A-venn diagram of the disease target of the TCM compound with different efficacy in the treatment of vaginitis B~D-venn diagrams of the different compound prescriptions of the syndrome of clearing heat and removing dampness, invigorating spleen and removing dampness, and nourishing *yin* and tonifying kidney

图 5 中药复方靶点差异韦恩图

Fig. 5 Venn diagram of TCM compound target difference

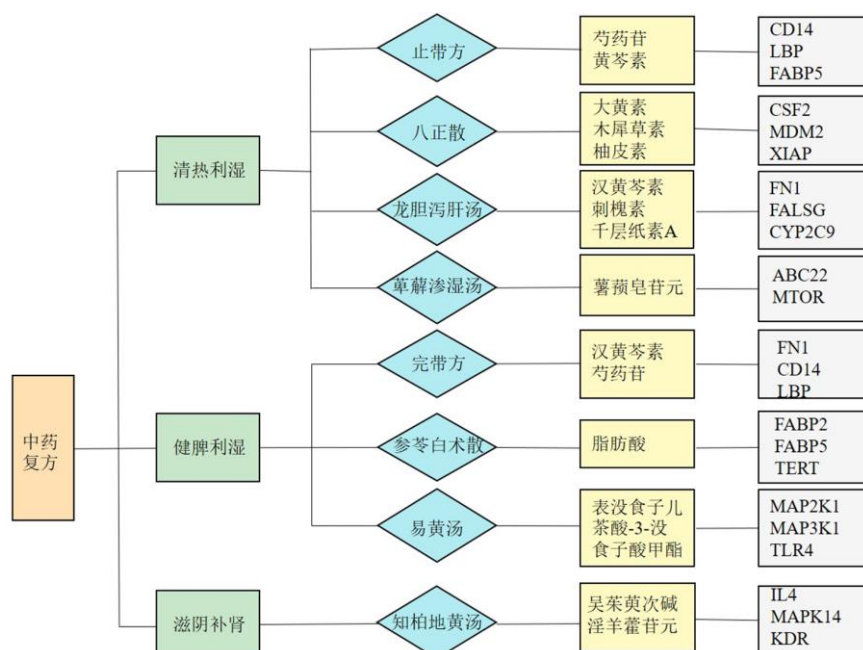


图 6 不同中药复方靶点主要差异

Fig. 6 Target difference of different TCM compounds

P4502C9, CYP2C9)。3 个靶点分别来自于黄芩中的汉黄芩素、刺槐素及千层纸素 A。FN1 参与细胞黏附、细胞运动、调理、伤口愈合和维持细胞形态。FASLG 在 T 细胞上表达并启动细胞死亡信号级联, 这有助于调节凋亡过程和维持细胞内稳态, 进而在许多人类自身免疫疾病中发挥重要作用^[103]。CYP2C9 与药物代谢及类固醇、脂肪酸的合成相关, 可以反映肝脏的功能^[104]。

草薢渗湿汤 2 个特有靶点为 ATP 结合盒式家族 C 成员 2 (ATP-binding cassette sub-family C member 2, ABCC2)、雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 2 个靶点均来自于方中草薢的薯蓣皂苷元。草薢作为方中君药起到利湿去浊, 祛风除痹的作用。ABCC2 基因异常表达可参与多药耐药, 与多种肿瘤细胞的耐药性显著相关^[105]。mTOR 基因是细胞代谢、生长和存活的中枢调节因子。

3.3.2 健脾利湿类中药复方治疗阴道炎成分及靶点异同 健脾利湿类药物主要共有活性成分有槲皮素、木犀草素与山柰酚等, 所对应的作用靶点有 PTGS2、PTGS1、HSP90AA1、ESR1, 具有抗炎、抗菌、抗病毒的作用^[106]。

完带方 3 个特异性靶点分别为 FN1、CD14、LBP。FN1 来自于苍术中汉黄芩素, 是细胞外基质中的一种主要非胶原糖蛋白, 能够调节细胞极性、黏附、分化和生长等生物学行为^[107]。CD14 与 LBP 均来自于白芍中的芍药苷, CD14 可以潜在地减轻或抑制严重炎症反应, 而 LBP 为诱发炎症反应的基因。

参苓白术散 3 个特异性靶点为脂肪酸结合蛋白 2 (fatty acid binding protein 2, FABP2)、FABP5、TERT, 3 个靶点均来自于方中莲子的脂肪酸。FABP5 和多种肿瘤的发生发展密切相关有利于抗炎反应, FABP2 参与细胞生长和增殖的调节, TERT 是端粒酶的限速亚单位, 是端粒酶活性调节的关键基因。

易黄汤有 25 个特异性靶点, 包括双特异性丝裂原活化蛋白激酶 1 (dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1, MAP2K1)、MAP3K1、TLR4 等, 所对应的作用靶点主要来自于白果中的表没食子儿茶素-3-没食子酸酯。其中 MAP2K1 作为 MAP 激酶信号转导途径的重要组成部分, 该酶参与到许多细胞过程, 如增殖、分化、转录调控和发育^[108]。而 MAP3K1 通过激活 MAPK 信号通路调节机体免疫, 诱导巨噬细胞向 M₁ 型炎性极化发挥抗肿瘤作用。TLR4 在病原体识别和先天免疫激活中起着基

础作用。

3.3.3 滋阴补肾类中药复方治疗阴道炎成分及靶点异同 滋阴补肾类药物主要共有活性成分有槲皮素、山柰酚、薯蓣皂苷元等, 所对应的作用靶点有 PTGS2、PGR、PTGS1 等。槲皮素与山柰酚通过抑制 NF- κ B 信号通路的表达, 来达到治疗阴道炎的作用。薯蓣皂苷元是多种植物的有效成分, 它可以通过 MAPK/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/NF- κ B 信号通路调节免疫应答、发挥抗炎作用^[109]。

知柏地黄汤是在六味地黄汤的基础上增添了黄柏与知母两味滋阴降火的药物, 相比于六味地黄汤在降虚火、滋肾阴方面作用更全面。六味地黄汤与知柏地黄汤的共有靶点为 102 个, 知柏地黄汤的特异性靶点来自于黄柏中的吴茱萸次碱及知母中的淫羊藿苷元, 分别为 IL4、MAPK14、KDR 及 CYP2B6。其中 MAPK14 属于 p38 丝裂原活化蛋白激酶系, 能够调节细胞对环境的应激反应、炎症反应等多种重要的细胞生理、病理过程。它可促进 IL- β 与 TNF- α 等促炎因子的生成, 激活与炎症反应相关的酶^[110]。而 IL4 为常见的炎症因子, CYP2B6 活性也会受到炎症状态的影响。可以推测知柏地黄汤通过在六味地黄汤的基础上增添了黄柏与知母来调控这 4 个基因水平达到治疗阴道炎的效果。

4 结语与展望

阴道炎是目前一种较为常见的妇科疾病, 我国女性阴道炎的发病率高达 30.0%~58.6%, 阴道炎可直接导致生活质量下降^[111]。相较于化学药抗生素治疗阴道炎, 中药汤剂、中成药等中药复方对症治疗在减少副作用、避免耐药性、降低复发率方面具有优势, 因此对中药复方治疗阴道炎进行深入研究具有极高医学价值。

本文总结了 4 种类型中药复方的功效机制、临床应用, 并通过网络药理学对清热利湿、健脾利湿、滋阴补肾型中药复方进行分析, 对各类型中药复方主要起效活性成分及作用靶点做出总结。通过网络药理学分析可知清热利湿、健脾利湿、滋阴补肾型相关复方的作用成分与靶点基本一致, 可能通过槲皮素、木犀草素、山柰酚、异鼠李素等关键活性成分, 作用于 COX、雌激素、热休克蛋白等靶点, 主要通过抗菌、抑制炎症反应来治疗阴道炎, 说明这些成分及靶点是中药复方治疗阴道炎的关键。另一方面, 3 种类型复方作用机制各有特点, 清热利湿相关复方通过 CSF2 等靶点作用于血液及肺部, 侧

重于改善阴道局部抵抗力下降, 易感湿热; 健脾利湿相关复方通过 LBP、TERT 等靶点作用于肝脏, 着重缓解因脾虚失运则水湿内生, 以恢复机体正常; 滋阴补肾相关复方通过 KDR 等靶点作用于肝脏、肾脏, 参与细胞生长过程和调节机体的能量代谢和吸收过程, 以增强机体免疫和扶助肝肾阴血亏损。这间接说明了不同阴道炎中医证型存在差异, 应当辨证论治精确治疗。同时这些独有重要靶点、成分在不同阴道炎中医证型精确治疗研究中是值得关注的, 独有靶点蛋白也可作为中医证候阴道炎辨证分型的潜在评价指标。然而, 由于中药复方成分多和临床研究样本量小等问题, 且槲皮素、山柰酚等化合物广泛存在于多种中药中, 并不具备代表性, 药物干预疾病的机制仅作为预测, 仍需要进一步实验验证, 应进行更多研究以进一步评估中药治疗阴道炎的潜在益处和危害。通过网络药理学对中医辨证论治、成分靶点交叉研究探讨中药复方辨证论治阴道炎的科学内涵, 为新药开发及临床用药提供一定的参考意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学 (上册) [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 1208-1210.
- [2] 刘丽秀, 李晓微. 180 例妇科疾病临床观察 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(25): 4300-4301.
- [3] Jansåker F, Li X J, Knudsen J D, et al. The association between common urogenital infections and cervical neoplasia - A nationwide cohort study of over four million women (2002-2018) [J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2022, 17: 100378.
- [4] Raja I M, Basavareddy A, Mukherjee D, et al. Randomized, double-blind, comparative study of oral metronidazole and tinidazole in treatment of bacterial vaginosis [J]. *Indian J Pharmacol*, 2016, 48(6): 654-658.
- [5] 吴妙丽. 扶正抗菌汤治疗脾虚湿注型单纯性外阴阴道假丝酵母菌病的疗效观察 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [6] Ilkit M, Guzel A B. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: A mycological perspective [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2011, 37(3): 250-261.
- [7] 金哲. 中医药在阴道微生态恢复中的作用 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(8): 791-795.
- [8] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [9] Shaaban O M, Youssef A E, Khodry M M, et al. Vaginal douching by women with vulvovaginitis and relation to reproductive health hazards [J]. *BMC Womens Health*, 2013, 13: 23.
- [10] 张姁婷, 刘毅, 高晶. 细菌性阴道病菌群结构变化的研究进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(2): 244-248.
- [11] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 细菌性阴道病诊治指南 (2021 修订版) [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(1): 51.
- [12] 王辰, 范爱萍, 薛凤霞. 《2015 年美国疾病控制和预防中心关于阴道炎的诊治规范》解读 [J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(6): 676-679.
- [13] Dovnik A, Golle A, Novak D, et al. Treatment of vulvovaginal candidiasis: A review of the literature [J]. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 2015, 24(1): 5-7.
- [14] 王盼盼. 加味止带方联合制霉菌素阴道栓治疗湿热下注型外阴阴道假丝酵母菌病的临床观察 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2021.
- [15] 陈怡琼, 宁玉梅. 滴虫性阴道炎患者阴道乳杆菌功能的改变与重建 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(3): 343-346.
- [16] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道毛滴虫病诊治指南 (2021 修订版) [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(1): 7-10.
- [17] 杜惠兰. 中西医结合妇产科学 [M]. 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 172.
- [18] 徐艳, 林洁. 细菌性阴道病的中医辨证及西医发病机理的综述 [J]. 中医药导报, 2008, 14(2): 92-94.
- [19] 李檬, 王义国. 浅谈中医对带下病的认识与研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(2): 134-135.
- [20] 李永亮, 曹云, 唐振宇, 等. 班秀文治疗带下病经验 [J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(3): 44-45.
- [21] 苏爱丽. 试述中医药治疗霉菌性阴道炎 [J]. 中国农村卫生, 2014(2): 46-47.
- [22] 赵婷. 白头翁汤正丁醇提取物改善 VVC 小鼠阴道黏膜屏障及主要组分小檗碱抑制白念珠菌黏附阴道上皮的作用研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [23] Yang L L, Wu H W, Qiu W Y, et al. Pulsatilla decoction inhibits *Candida albicans* proliferation and adhesion in a mouse model of vulvovaginal candidiasis via the Dectin-1 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 223: 51-62.
- [24] 王亚东, 徐志庆, 夏丹, 等. 基于 NLRP3 炎症小体研究白头翁汤正丁醇提取物对白念珠菌定植下小鼠溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 3997-4006.
- [25] 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.
- [26] 申军, 谢恂, 许灌成. 八正散加减对II型前列腺炎 EPS 中 IL-1 和 TNF- α 的影响 [J]. 贵阳中医学院学报, 2008, 30(3): 35-37.
- [27] 李玉峰, 郭志英, 孙松, 等. 八正散加减治疗慢性前列腺炎的疗效及对前列腺液中 SIgA、VCAM-1 表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(15): 1648-1651.
- [28] 李昌勤, 于海林, 康文艺. 八正散的现代临床应用概述 [J]. 中成药, 2010, 32(5): 840-844.
- [29] 李碧怡, 彭嘉健, 邝敏华, 等. 八正散对急性肾盂肾炎模型大鼠炎症因子和局部免疫功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(12): 2133-2136.
- [30] 陈衣凡. 八正散加减治疗湿热型细菌性阴道病疗效观察 60 例 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [31] 张爽, 胡宏, 王燕, 等. 陕产瞿麦乙醇和水提取物对小鼠抗菌感染的效果研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7): 1771-1773.
- [32] 郭琴琴. 止带方加味治疗湿热下注型细菌性阴道病的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [33] 蒋贵林, 安晓青, 余文婷, 等. 化湿解毒止带方治疗慢性宫颈炎伴 HPV 感染的临床疗效及对血清 hs-CRP、TNF- α 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 14-17.
- [34] 王晓彤, 林海雄, 李志成, 等. 止带方对大鼠宫颈炎病理形态、IL-6、IL-8 和受孕率的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 361-363.
- [35] 吴楠婷. 止带方联合克林霉素阴道凝胶治疗湿热下注型需氧菌性阴道炎的临床观察 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [36] 周春巧, 文君, 陈宇. 龙胆泻肝汤的药理作用及其临床应用研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(33): 180-181.
- [37] 郭斐斐, 王思农, 周文丽, 等. 龙胆泻肝汤对银屑病大鼠模型皮损及血清 IL-17、VEGF 的调节作用 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 122-124.
- [38] Du Z Y, Huang Y Y, Chen Y, *et al.* Combination effects of baicalin with levofloxacin against biofilm-related infections [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(3): 1270-1281.
- [39] 吴汉, 敖梅英, 陈雪丽, 等. 龙胆泻肝汤对阴道加德纳菌的体外抑制作用 [J]. 中成药, 2020, 42(1): 75-80.
- [40] 潘经媛, 邱银生, 朱式欧, 等. 龙胆泻肝胶囊的抗炎、免疫调节作用 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(8): 1471-1473.
- [41] Kolouchová I, Mařátková O, Paldrychová M, *et al.* Resveratrol, pterostilbene, and baicalein: Plant-derived anti-biofilm agents [J]. *Folia Microbiol*, 2018, 63(3): 261-272.
- [42] 万晨艳. 龙胆泻肝汤治疗肝经湿热下注型细菌性阴道病临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54(4): 5-9.
- [43] 郎吉瑞, 曾瑾, 陈世龙, 等. 中医经典方剂治疗痛风的研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 104-111.
- [44] 郑文兰, 徐超, 杨江燕. 草薢渗湿汤加味对假丝酵母菌病患者阴道免疫状态的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4338-4340.
- [45] 林琳. 草薢渗湿汤治疗湿热下注型外阴阴道假丝酵母菌病的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29(8): 68-70.
- [46] 付媛媛, 蒋玉兰, 单鸣秋, 等. 盐黄柏饮片与易黄汤的特征图谱与主要成分测定研究 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2790-2797.
- [47] Hao L X, Zhao X H. Immune activities of the water-soluble yam (*Dioscorea opposita* Thunb) polysaccharides as affected by thermal, acidic and enzymatic treatments [J]. *Cyta J Food*, 2016, 14(2): 266-270.
- [48] 李云, 李伟, 张雪廷, 等. 山药芡实药对不同剂量对脾虚模型小鼠免疫功能的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(8): 535-538.
- [49] 王亚荣. 加减易黄汤治疗脾虚湿热型复发性外阴阴道假丝酵母菌病的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [50] 梁宇. 经典名方完带汤历史沿革及本草考证 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [51] Sun W J, Meng K, Qi C H, *et al.* Immune-enhancing activity of polysaccharides isolated from *Atractylodes macrocephala* Koidz [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 126: 91-96.
- [52] 朱肄懿. 完带汤对盆腔炎性疾病后遗症大鼠血清 TGF- β 1、TNF- α 的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [53] 邱权英, 刘葵, 孙晓雪. 完带汤治疗脾虚肝郁型顽固性阴道炎疗效观察 [J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(4): 45-46.
- [54] 刘碧星, 朱焕金. 完带汤联合氟康唑治疗复发性念珠菌阴道炎 100 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(5): 81-83.
- [55] 赵巧萍. 完带汤加减联合米可定治疗复发性霉菌性阴道炎的疗效分析 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 2224-2226.
- [56] 李彩霞. 加味完带汤联合硝酸咪康唑栓治疗外阴阴道假丝酵母菌病 50 例 [J]. 现代中医药, 2015, 35(3): 43-44.
- [57] 周晓, 李婧琳, 邹俊波, 等. 粒子设计对参苓白术散在大鼠体内药动学过程的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4925-4933.
- [58] 王佳佳, 迟莉, 王文娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结

- 肠炎大鼠 *NLRP3*、*NF-κB*、*MUC2*、*TFF3* 基因表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(12): 1638-1641.
- [59] 何莲珠, 何桂宏. 中西医结合治疗反复念珠菌性阴道炎 [J]. 国际医药卫生导报, 2004, 10(16): 196.
- [60] 李果, 罗云, 肖小河, 等. 六味地黄汤及其拆方的配伍规律实验研究 [J]. 中药材, 2007, 30(2): 205-208.
- [61] Kwak M, Yu K, Lee P C, et al. *Rehmannia glutinosa* polysaccharide functions as a mucosal adjuvant to induce dendritic cell activation in mediastinal lymph node [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt B): 1618-1623.
- [62] Huang Y E, Qin T, Huang Y F, et al. *Rehmannia glutinosa* polysaccharide liposome as a novel strategy for stimulating an efficient immune response and their effects on dendritic cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 6795-6808.
- [63] 廖朝青, 钟海英, 邹芳芳, 等. 从“滋阴补肾论”中药方六味地黄汤对细菌性阴道炎 (阴虚内热型) 疗效、阴道菌群、免疫功能影响探究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 248-251.
- [64] 黄秀锦. 加味知柏地黄汤配合西药治疗老年阴道炎 43 例 [J]. 陕西中医, 2013, 34(7): 780-781.
- [65] 卢芳国, 何清湖, 张波, 等. 知柏地黄汤对解脲支原体感染大鼠睾丸组织 IL-2 及 TNF-α 表达水平的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 448-450.
- [66] 龚琳. 加味知柏地黄汤治疗细菌性阴道病阴虚夹湿热证的临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [67] 张平玲. 知柏地黄丸对滴虫性阴道炎患者炎症指标及阴道健康水平的影响 [J]. 中国校医, 2021, 35(7): 557-559.
- [68] 陈志霞, 潘恩山. 知柏地黄汤对萎缩性阴道炎大鼠血清性激素和衰老因子的影响 [J]. 广东医学, 2016, 37(14): 2095-2097.
- [69] 杨小青. 知柏地黄汤治疗老年性阴道炎对阴道内环境及安全性的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(7): 1017-1018.
- [70] 王清, 陈永华, 谢敏, 等. 内补丸联合温和灸治疗带下过多 (肾阳虚型) 临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(2): 133-134.
- [71] 柴洪佳. 内补丸治疗肾虚型卵巢储备功能减退患者的临床效果分析 [J]. 临床医学工程, 2019, 26(8): 1053-1054.
- [72] 钟晓枫, 林洁. 内补丸治疗老年性阴道炎 40 例疗效观察 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(4): 64-65.
- [73] 倪月红. 补肾止带汤联合益阴止痒方治疗老年性阴道炎的效果分析 [J]. 当代医学, 2019, 25(30): 147-148.
- [74] 魏海婷. 补肾止带汤治疗肝肾阴虚型老年性阴道炎 29 例 [J]. 光明中医, 2018, 33(2): 207-208.
- [75] 霍素芬. 探析加味补肾止带汤治疗绝经后萎缩性阴道炎的临床疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(56): 213.
- [76] 孟凡翠, 汤立达. 中药网络药理学研究中存在的问题与发展展望 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2232-2237.
- [77] 郭琴, 王颖, 王欢欢, 等. 基于方证对应探讨中药复方分期治疗新型冠状病毒肺炎的网络药理学机制 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1393-1401.
- [78] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [79] Gao M, Wang H, Zhu L J. Quercetin assists fluconazole to inhibit biofilm formations of fluconazole-resistant *Candida albicans* in *in vitro* and *in vivo* antifungal managements of vulvovaginal candidiasis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(3/4): 727-742.
- [80] Lim D W, Choi H J, Park S D, et al. Activation of the Nrf2/HO-1 pathway by *Amomum villosum* extract suppresses LPS-induced oxidative stress *in vitro* and *ex vivo* [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 1-13.
- [81] 韩宁馨, 孙雅丽, 盛帅, 等. 木犀草素对氧化应激和炎症的调控机制 [J]. 动物营养学报, 2022, 34(5): 2856-2861.
- [82] Li W, Shi W Y, Yin Y J, et al. Association of *IL-17* and *IL-23* gene variants with plasma levels and risk of vulvovaginal candidiasis in a Chinese Han population [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2020, 13: 725-733.
- [83] Dos Santos Ramos M A, da Silva P B, de Toledo L G, et al. Intravaginal delivery of *Syngonanthus nitens* (Bong.) Ruhland fraction based on a nanoemulsion system applied to vulvovaginal candidiasis treatment [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(5): 1072-1089.
- [84] Huang C H, Jan R L, Kuo C H, et al. Natural flavone kaempferol suppresses chemokines expression in human monocyte THP-1 cells through MAPK pathways [J]. *J Food Sci*, 2010, 75(8): H254-H259.
- [85] 汪光华, 唐树平, 彭名军, 等. 高良姜中 4 种黄酮化合物的体外抗氧化能力及抑菌活性研究 [J]. 食品与机械, 2017, 33(5): 168-172.
- [86] 陈丹莉, 杨健君, 任翎璇, 等. 红核妇洁洗液酮类成分治疗外阴阴道假丝酵母菌病的作用和机制研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(2): 231-235.
- [87] 闫姗, 杨林燕, 马悦, 等. 异鼠李素在乳腺癌中的研究进展 [J]. 青海科技, 2020, 27(2): 69-72.
- [88] 闫姗, 王晓坤, 杨林燕, 等. 异鼠李素的抗炎作用研究进展 [J]. 甘肃科技, 2020, 36(13): 115-118.
- [89] 冯鑫, 施高翔, 云云, 等. 黄芩苷联合氟康唑通过降低 cAMP 抑制白念珠菌酵母-菌丝形态转化 [J]. 中国真菌学杂志, 2016, 11(1): 8-12.

- [90] 杨婧, 傅颖媛. 黄芩苷、黄连素体外杀灭阴道毛滴虫的实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(4): 37-38.
- [91] 张玮臻, 范秀华, 豆艳艳, 等. 黄芩苷对沙眼衣原体生殖道感染小鼠免疫功能及炎症因子水平的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(18): 2725-2729.
- [92] 陶迎秋, 梁统, 周克元. 花生四烯酸三条代谢通路在炎症反应中的作用 [J]. 国际免疫学杂志, 2010, 33(4): 303-306.
- [93] Park Y K, Hong H, Jang B C. Transcriptional and translational regulation of COX-2 expression by cadmium in C6 glioma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(4): 960-966.
- [94] 郭思宇, 吴嘉瑞, 周唯, 等. 基于网络药理学的红花如意丸治疗妇科疾病作用机制研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(3): 257-264.
- [95] 朱瑜, 黄小萍. 雌激素的药理作用与临床应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(9): 539-544.
- [96] 孟靖顺, 吴建华, 赵静, 等. 白念珠菌 HSP90 与来源 HSP90 的克隆表达及其 C 端的比较分析 [J]. 中国真菌学杂志, 2016, 11(6): 321-326.
- [97] 徐嫣. 姜黄素通过激活 cAMP/PKA 通路抑制炎症反应改善缺血性脑卒中后抑郁 [D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [98] 黄倩, 管国波, 黄广华, 等. 白念珠菌 Ras/cAMP/PKA 途径研究进展 [J]. 菌物研究, 2019, 17(4): 192-198.
- [99] Bouzigon E, Forabosco P, Koppelman G H, et al. Meta-analysis of 20 genome-wide linkage studies evidenced new regions linked to asthma and atopy [J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(6): 700-706.
- [100] Bucková D, Hollá L I, Schüller M, et al. Two CD14 promoter polymorphisms and atopic phenotypes in Czech patients with IgE-mediated allergy [J]. *Allergy*, 2003, 58(10): 1023-1026.
- [101] 胡文姝, 李伟. 柚皮素通过 p53-MDM2 信号通路对骨肉瘤 SJSA-1 细胞增殖及周期的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(6): 23-27.
- [102] 赵俊杰, 赵晓琴. X 连锁凋亡抑制蛋白的功能及其在肿瘤中的作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(3): 321-327.
- [103] Simakou T, Butcher J P, Reid S, et al. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition [J]. *J Autoimmun*, 2019, 98: 74-85.
- [104] 宋敬茹, 武超, 曹红燕, 等. UGT2B28、FABP5、CYP2C9 基因在脂肪酸代谢异常所致大鼠肝纤维化发生中的作用 [J]. 肝脏, 2022, 27(9): 999-1003.
- [105] Chen Y, Zhou H Y, Yang S F, et al. Increased ABCC2 expression predicts cisplatin resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39(2): 277-286.
- [106] Birt D F, Hendrich S, Wang W Q. Dietary agents in cancer prevention: Flavonoids and isoflavonoids [J]. *Pharmacol Ther*, 2001, 90(2/3): 157-177.
- [107] Song J, Zhao D, Sun G Z, et al. PTPRM methylation induced by FN1 promotes the development of glioblastoma by activating STAT3 signalling [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 904-911.
- [108] 赵媛, 李冰, 陶月佳, 等. MiR-34c-5p 过表达抑制胃癌细胞侵袭和迁移 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(12): 1830-1835.
- [109] Guo X Q, Ding X. Dioscin suppresses the viability of ovarian cancer cells by regulating the VEGFR2 and PI3K/Akt/MAPK signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2018: 9537-9542.
- [110] Su Y C, Liu Y T, He D W, et al. Hordenine inhibits neuroinflammation and exerts neuroprotective effects via inhibiting NF- κ B and MAPK signaling pathways *in vivo* and *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108694.
- [111] 刘亚果. 丹草汤加减联合知柏地黄丸治疗老年性阴道炎对阴道清洁度及生活质量的影响 [J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(2): 232-233.

[责任编辑 赵慧亮]