

中药通过免疫调节抗外阴阴道念珠菌病研究进展

吴 惠¹, 吴大强^{1,2}, 邵 菁^{1,2}, 汪天明^{1,2}, 汪长中^{1,2*}

1. 安徽中医药大学中西医结合学院, 安徽 合肥 230012

2. 安徽省中医药科学院, 中西医结合研究所, 安徽 合肥 230012

摘 要: 外阴阴道念珠菌病 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 发生率近年来呈上升趋势, 氟康唑等一线抗真菌药物因长期使用导致菌株耐药现象日益严重。中药治疗 VVC 具有低不良反应和低复发率、不易耐药等优势, 其对于 VVC 的治疗除了一定程度直接作用于菌体外, 主要通过调节机体免疫功能发挥效应。通过对近年来中药从免疫调节角度对 VVC 作用机制的最新研究进展进行综述, 为中药干预 VVC 提供新的思路或借鉴。

关键词: 外阴阴道念珠菌病; 免疫调节; 固有免疫; 适应性免疫; 苦参; 蛇床子; 姜黄素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)13-4588-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.13.030

Research progress on traditional Chinese medicine against vulvovaginal candidiasis through immune regulation

WU Hui¹, WU Daqiang^{1,2}, SHAO Jing^{1,2}, WANG Tianming^{1,2}, WANG Changzhong^{1,2}

1. School of Integrated Traditional and Western Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

2. Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

Abstract: The incidence of vulvovaginal candidiasis (VVC) has been on the rise in recent years. The resistance of strains to first-line antifungal drugs such as fluconazole has become increasingly severe due to long-term use. The treatment of VVC with traditional Chinese medicine (TCM) has the advantages of low adverse effect, low recurrence rate and low drug resistance. In addition to its direct effect on the fungus, the treatment of VVC exerts its effect mainly through the regulation of the immune function of the organism. By reviewing the latest research progress on the mechanism of TCM's action on VVC from the perspective of immunomodulation in recent years, we can provide new ideas or reference for TCM intervention of VVC.

Key words: vulvovaginal candidiasis; immune regulation; innate immunity; adaptive immunity; *Sophorae Flavescentis Radix*; *Cnidii Fructus*; curcumin

外阴阴道念珠菌病 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 俗称霉菌性阴道炎, 是一种极其常见的女性下生殖道感染性疾病, 由白念珠菌及非白念珠菌 (如光滑念珠菌、近平滑念珠菌、克柔念珠菌、热带念珠菌等) 感染所致^[1]。其症状体征主要表现为出现白色豆渣样或呈凝乳状阴道分泌物, 外阴及阴道红肿、瘙痒, 可伴有尿痛、性交痛等, 患者十分痛苦, 严重影响生活质量^[2-3]。据统计, 全球女性中有 70%~75% 一生至少发生过 1 次 VVC, 有 40%~

45% 发生过 2 次及 2 次以上^[4]。若 1 年内发生过 4 次及以上, 即发展为复发性 VVC (recurrent VVC, RVVC)^[4]。

目前, 临床上化学药对于 VVC 的治疗多采用唑类、多烯类、丙烯胺类药物, 其优点在于治疗周期短、短期疗效明显等。但是, 随着这些药物的反复使用, 易出现菌株耐药性变异等问题, 而新药研发需要较长的周期及大量的资金投入, 给 VVC 治疗带来极大挑战^[5]。中药治疗 VVC 具有其独特的优

收稿日期: 2024-01-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82374173); 安徽省重点研发资助项目 (202104a07020020); 安徽省高校自然科研重点项目 (KJ2021A0590)

作者简介: 吴 惠, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药抗感染。E-mail: 2474170599@qq.com

*通信作者: 汪长中, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药抗感染研究。E-mail: ahwc63@sina.com

势,一方面可以直接抑制真菌,另一方面可以通过对宿主的免疫调控发挥对疾病的治疗作用^[6-7]。因此,不断从丰富的中药资源宝库中挖掘功效明确的抗 VVC 药物,并从免疫调节角度阐明其作用机制具有重要意义。

VVC 虽由念珠菌感染所致,念珠菌本身的毒力因子在致病过程中起到一定的作用,但作为感染性疾病,VVC 是病原体念珠菌与宿主互作的结果,确切地说,宿主阴道黏膜过度免疫应答造成的阴道上皮免疫炎症性损伤在 VVC 发病机制中占有重要地位^[8]。因此,调控宿主的免疫应答对于 VVC 的治疗至关重要。

1 中药调节机体固有免疫抗 VVC

固有免疫也称天然免疫,由皮肤黏膜等组织屏障、中性粒细胞等固有免疫细胞和防御素等固有免疫分子等多维度组成,在防御宿主黏膜真菌感染时发挥重要作用^[9]。

1.1 保护 VVC 阴道黏膜屏障

阴道黏膜屏障主要包括阴道黏膜上皮细胞及其表面黏液的润滑作用所构成机械屏障,乳酸酸性环境所构成的化学屏障,及乳酸杆菌等构成的微生物屏障^[10-12]。阴道黏膜上皮屏障是防御包括白念珠菌在内的各种病原体侵袭生殖系统的第 1 道防线。VVC 发生与否不仅与白念珠菌的毒力和数量相关,也与阴道黏膜免疫防御功能密不可分^[13]。白头翁汤(由白头翁、黄连、黄柏和秦皮组成)的正丁醇提取物通过下调黏蛋白 1 和黏蛋白 4 水平改善 VVC 小鼠阴道黏膜组织损伤,恢复上皮屏障完整性。白念珠菌对阴道上皮的黏附是 VVC 发生的第 1 步,作为白头翁汤正丁醇提取物主要成分的小檗碱可抑制白念珠菌对阴道上皮屏障的黏附,减少对阴道上皮细胞的损伤,阐明了白头翁汤正丁醇提取物可以通过保护阴道黏膜屏障发挥对 VVC 的治疗作用^[14]。

苦参与蛇床子是治疗 VVC 出现频次较高且经常配伍使用的药物。苦参-蛇床子药提取物不仅通过影响白念珠菌的凝集素样序列蛋白 1 (agglutinin-like sequence protein 1, ALS1)、ALS3,且对菌丝细胞壁蛋白 1 (hyphal wall protein 1, HWP1) 等转录及对酵母-菌丝二相性转化、生物膜形成等毒力因子发挥抑制作用,还发现该药物提取物可下调 VVC 小鼠炎症因子 γ 干扰素、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的产生,及通过调节黏蛋白 1、黏蛋白 4、

β -防御素 1 (β -defensin 1, *DEFB1*)、*DEFB2* 基因的表达,从而保护 VVC 小鼠阴道黏膜屏障^[15]。

1.2 抑制中性粒细胞募集抗 VVC

中性粒细胞是固有免疫的重要组成部分,但其在机体内往往起到“双刃剑”的作用^[16]。不同于系统性真菌感染时中性粒细胞 (polymorphonuclear neutrophil, PMN) 对宿主的保护作用^[17],在阴道黏膜发生念珠菌感染时,PMN 却发挥了“致病”作用。研究发现,VVC 患者症状的严重程度并不与其阴道内念珠菌的载荷量相关,而是与阴道内的 PMN 数量成正相关。阴道分泌物中 PMN 越多,VVC 症状越明显^[18]。Yano 等^[19]发现在白念珠菌感染阴道黏膜发生 VVC 时,PMN 虽然在趋化因子作用下被招募至阴道腔,但受阴道环境中存在的硫酸乙酰肝素的作用,PMN 不仅不会吞噬杀伤白念珠菌,反而释放大量的炎症因子造成阴道黏膜炎症性损伤,即出现所谓 PMN “无能”(anergy) 状态。鉴于 PMN 向阴道腔的募集受趋化因子的驱使,因此,通过靶向趋化因子阻断 PMN 向阴道腔的渗出被视为治疗 VVC 的新策略。

巨噬细胞炎症蛋白-1 (macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)、MIP-2 及其受体的高表达会导致 PMN 向阴道黏膜募集,加重 VVC 时的炎症反应^[20]。地锦草乙醇提取物治疗后,VVC 大鼠阴道灌洗液中单核细胞趋化蛋白-1 及 MIP-2 水平显著降低,PMN 明显减少,提示地锦草抗 VVC 作用可能与减少趋化因子的产生,进而抑制 PMN 浸润有关^[21]。白头翁汤正丁醇提取物已被证实具有显著抗 VVC 功效^[22],经白头翁汤正丁醇提取物治疗后,VVC 小鼠阴道内白念珠菌丝减少、载荷量降低,同时,阴道黏膜组织趋化因子 *IL-8* 与 *MIP-2* 的 mRNA 和蛋白水平均发生下调,*IL-6* 与 *TNF- α* 等炎症因子含量下降,阴道黏膜组织内 PMN 浸润显著减少,表明白头翁汤正丁醇提取物对 VVC 的作用可能与抑制趋化因子以阻断 PMN 向阴道腔的募集有关^[23-24]。

姜黄素具有抗炎、抗氧化、免疫调节等作用,近年来被尝试用于 VVC 的治疗^[25-26]。考虑其在中性、酸性环境下较为难溶而在碱性环境下易被降解的特性,陈晓等^[27]在利用姜黄素温度敏感型原位凝胶治疗后,VVC 大鼠阴道内炎症因子 *TNF- α* 及 *IL-1 β* 表达降低,VVC 症状得到缓解。Rodero 等^[28]对 VVC 大鼠用负载姜黄素的液晶系统治疗后得出相似结果,发现 *IL-1 β* 降低,募集到阴道腔的 PMN 数

量减少, VVC 症状减轻。由栀子、黄柏、白鲜皮等中药组成的舒阴汤具有清热解毒、祛湿止痒功效, 在与姜黄素联用后发现, 也可以通过抑制趋化因子以阻断 PMN 向阴道腔募集, 发挥治疗 VVC 的作用, 但该研究并没有指出舒阴汤单用是否还具有干预 VVC 的作用^[29]。

1.3 恢复阴道微生态环境缓解 VVC

以乳酸杆菌 *Lactobacillus* 为代表的正常菌群定植于阴道黏膜表面构成阴道微生态屏障, 对抵御白念珠菌等致病菌具有重要的保护作用, 因而成为抗 VVC 固有免疫的重要组成部分^[30]。当某些因素导致阴道环境内乳酸杆菌等优势菌群受到抑制时, 白念珠菌大量繁殖, 黏附并侵袭阴道上皮细胞, 导致 VVC 发生^[31]。因此, 恢复阴道乳酸杆菌的优势地位对防治 VVC 具有重要意义。

陈怡琼等^[32]在用黄连总生物碱治疗 VVC 患者时, 发现黄连总生物碱可以改善乳酸杆菌的分级, 建立乳酸杆菌优势地位, 从而恢复阴道微生态平衡, 改善 VVC 症状。以山楂核提取物为主要成分的红核妇洁洗液使用后可以增加阴道内乳酸杆菌定植量, 减少白念珠菌定植量, 稳定阴道酸性环境, 进而改善患者阴道微生态, 缓解 VVC^[33-36]。由苦参、黄柏、苍术、蛇床子等中药组成的参柏熏浴方对湿热下注型 VVC 患者具有清热燥湿、杀虫止痒、祛风止带功效, 该方能使乳杆菌的等级由非优势菌的“IIb 级+c 级”逐渐变成优势菌的“IIa 级+I 级”, 同时抑制白念珠菌与加德纳/普雷沃菌, 通过调节阴道微生态治疗 VVC^[37]。以上研究表明, 中药可以通过保护乳酸杆菌进而拮抗致病性白念珠菌, 发挥对 VVC 的治疗作用, 但这种微生物之间拮抗的深层机制目前尚不清楚, 可能与乳酸杆菌代谢产物影响白念珠菌的定植或毒力因子释放有关。

阴道微生态与阴道黏膜免疫关联紧密, 二者的互动会对阴道的生理或病理状态产生重要影响。VVC 发生时, 白念珠菌会诱导阴道黏膜上皮细胞线粒体应激, 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 和活性氧释放进入胞质, 激活环鸟苷酸腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 信号通路, STING 进一步调控干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 的激活, 诱导 I 型干扰素和干扰素刺激基因的生成, 增强上皮细胞对白念珠菌的抵御能力^[38-40]。因此, 线粒体诱导 I 型干扰素的信号通路有望成为

治疗 VVC 的新靶点。由白术、山药、人参、白芍、车前子等组成的完带汤对治疗 VVC 疗效确切, 其在治疗 VVC 小鼠模型时, mtDNA 标志物 8-羟基脱氧鸟苷的含量减少, STING、IRF3、黏病毒耐药蛋白 2 及 I 型干扰素含量升高, 炎症因子 IL-6、IL-8 下降, 提示完带汤可恢复阴道微生态, 且作用机制可能与靶向线粒体, 激活 STING 通路, 增加 I 型干扰素产生有关, 该研究初步阐明了完带汤抗 VVC 的作用机制^[41]。

1.4 调控固有免疫分子表达对 VVC 的影响

1.4.1 下调 NOD 样受体 (NOD like receptor, NLR)

固有免疫细胞通过模式识别受体识别 β -葡聚糖等病原体相关分子模式, 启动固有免疫应答, 产生防御素、抗菌肽、细胞因子等物质, 促进吞噬作用, 进而直接或间接杀灭侵入的病原体^[42]。现已发现的模式识别受体 [NLR、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)、C 型凝集素受体 (C-type lectin receptor, CLR) 等] 均可以识别白念珠菌, 介导免疫应答^[43]。

目前发现与白念珠菌感染密切相关的 NLR 主要有 NLR 热蛋白结构域 3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)、含 NLR 家族 CARD 域蛋白 4 (NLR-family CARD domain-containing protein 4, NLRC4)^[44-45]。当 VVC 发生时, 在白念珠菌的作用下, 阴道黏膜组织内巨噬细胞的 TLR/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 与 Dectin-1/脾脏酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, Syk) 信号通路相关蛋白表达上调, 激活 NLRP3 炎症小体, 产生过量的细胞因子 IL-1 β 和 IL-18, 造成阴道黏膜免疫炎症性损伤^[46-47]。章康等^[48]发现白头翁汤正丁醇提取物可下调 VVC 小鼠阴道组织 NLRP3、凋亡相关斑点蛋白 (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1)、Dectin-1、Syk、MyD88、TLR2、TLR4 及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的蛋白表达, 降低 IL-1 β 、IL-18 等炎症因子水平, 表明该中药可以通过调控 TLRs/MyD88 与 Dectin-1/Syk 信号通路, 抑制 NLRP3 炎症小体过度活化, 从而缓解 VVC 的症状体征。Hu 等^[49]发现白头翁汤正丁醇提取物含药血清可抑制白念珠菌感染状态下的巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体及其相关信号通路的表达。日舒安洗液是由从苦参等 20 多种中药里提取得到的外用中药制剂^[50]。日舒安洗液联合抗真菌药克霉

唑治疗 VVC 小鼠后, *NLRP3*、*ASC*、*Caspase-1* 的 mRNA 表达及 IL-2、IL-8 蛋白表达水平相较于单用克霉唑组显著降低, 表明日舒安洗液联合克霉唑能通过抑制 *NLRP3* 炎症小体过度活化, 减轻炎症而缓解 VVC^[51]。但是, 二药联用通过何种机制调控 *NLRP3* 炎症小体及日舒安洗液单用能否抑制 *NLRP3* 炎症小体仍需进一步研究。

新近研究显示, VVC 发生时机体内存有一条潜在的防止 *NLRP3* 炎症小体过度活化的负调控信号轴——蛋白激酶 C δ (protein kinase C δ , PKC δ) / *NLR4*/IL-1Ra 轴, 但该信号轴没有被激活, 而是处于“关闭”状态^[52]。该信号轴的发现为 VVC 的治疗提供了新的潜在靶点。胡凯帆^[53]证实发现白头翁汤正丁醇提取物可以通过激活 PKC δ /*NLR4*/IL-1Ra 信号轴, 下调 *NLRP3* 炎症小体的表达, 进而抑制炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的产生, 发挥治疗 VVC 的作用。

炎症小体的激活参与了感染性炎症、自身免疫等多种疾病的发生。炎症小体激活分经典途径和非经典途径, 经典途径主要存在于单核巨噬细胞并通过活化 *Caspase-1* 进行, 而非经典途径主要存在于非免疫细胞中, 通过活化 *Caspase-4/5/11* 切割底物 gasdermin D 并上膜打孔及释放炎症因子 IL-1 β 和 IL-18, 诱导炎症性损伤^[54-55]。目前, 中药通过调控炎症小体治疗包括 VVC 在内相关疾病的研究大多基于经典途径, 尚缺乏对非经典途径调控的研究, 因此, 有必要探讨中药是否通过调控阴道上皮细胞内非经典途径以缓解阴道上皮细胞炎症性损伤而治疗 VVC。

1.4.2 下调 CLR 多种 CLR 分子参与机体的抗白念珠菌固有免疫应答, 这些分子主要包括 *Dectin-1*、*Dectin-2*、*Dectin-3*、*Mincle*、*DC-SIGN*、甘露糖凝集素受体等。其中对 *Dectin-1* 与念珠菌之间关系研究较为透彻^[56]。*Dectin-1* 识别真菌细胞壁的 β -葡聚糖, 招募和激活 Syk, 通过 Syk 依赖型和非依赖型 2 种不同的信号通路导致呼吸爆发、吞噬体形成及 IL-6、IL-23、IL-1 β 、TNF- α 等炎症性细胞因子和趋化因子的产生^[57-58]。其中, Syk 依赖型主要是通过经典的 NF- κ B 活化方式, 即 Syk/磷脂酶 C γ 2 (phosphatidylinositol-specific phospholipase C γ 2, PLC γ 2) / 胱天蛋白酶募集域蛋白 9 (Caspase recruitment domain-containing protein 9, CARD9) / NF- κ B 信号传导过程^[59], Syk 非依赖型则是通过丝

氨酸/苏氨酸激酶/NF- κ B 诱导激酶活化的非经典传导过程^[60]。

康佰年洗液 (Kangbainian Lotion, KBN) 是由黄连、三白草、大青叶、鸡冠花、香薷等中药组成的醇提物, 具有清热祛湿功效, 临床上多用于 VVC 的治疗^[61]。在 VVC 模型小鼠阴道内给予 KBN 治疗后, KBN 通过调节 *Dectin-1*/Syk/PLC γ 2/CARD9/NF- κ B 信号通路, 抑制阴道黏膜组织中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达, 从而缓解 VVC 小鼠的阴道炎症反应。针对人阴道上皮 VK2/E6E7 细胞的体外实验也验证了 KBN 的这一作用机制, 表明 KBN 可以通过抑制 *Dectin-1* 触发的 Syk 依赖型信号通路, 缓解 VVC 时阴道炎症反应^[61]。白头翁汤在临床上常用于痢疾和溃疡性结肠炎的治疗, 近年来发现, 该药对 VVC 患者也显示良好的功效, 进一步拓宽了该药的临床用途^[62]。Yang 等^[63]在对 VVC 小鼠的研究中证实, 白头翁汤可以通过下调 *Dectin-1*、*Syk*、*CARD9* 和 *NF- κ B* 的 mRNA 与蛋白表达水平, 表明该药可以通过下调 *Dectin-1*/Syk 信号通路而发挥对 VVC 的治疗作用。

在中医古方易黄汤基础上化裁而成的中药复方洁泽 1 号具有清热解毒、燥湿止带、收敛生肌的功效^[64]。向曦^[64]在体外实验中证实, 洁泽 1 号能下调 VK2/E6E7 细胞的 TLR4 表达、抑制 NF- κ B 的活化及下游炎症因子分泌, 阻止急性炎症反应。姚婷^[65]对洁泽 1 号的作用机制进行了进一步探究, 发现洁泽 1 号可通过下调 *Dectin-1* 及 Syk 的表达限制局部急性炎症反应。上述研究初步阐明了洁泽 1 号干预 VVC 的分子机制。

2 中药调节机体适应性免疫抗 VVC

尽管固有免疫过度应答被认为在 VVC 时发挥主要作用, 但以某些特定 T 细胞亚群介导的适应性免疫过度应答也参与了 VVC 的发生发展^[66]。

2.1 调节辅助性 T 细胞 1 (T helper 1 cell, Th1) / Th2 细胞平衡对 VVC 的影响

T 细胞具有高度的异质性。就 CD4⁺ T 细胞而言, 其初始 T 细胞可分化为多种不同的 T 细胞亚群, 执行不同的免疫功能^[67]。其中, Th1 细胞通过分泌的 IL-2、 γ 干扰素等细胞因子介导抗胞内病原体感染, 并与某些炎症性疾病、自身免疫病等多种疾病相关; Th2 细胞通过分泌 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等细胞因子介导体液免疫应答, 并与过敏性疾病等密切相关^[67-68]。一般认为, Th1/Th2 平衡的维

持对于建立机体免疫稳态防止炎症性疾病等多种疾病的发生至关重要^[69]。

研究显示, VVC 患者阴道灌洗液中 IL-2、IL-12 浓度较正常人显著降低, 而 IL-10 显著上升, 提示 VVC 患者阴道局部的 Th1 细胞功能受到抑制, 免疫功能发生改变^[70]。将由黄柏、苦参、土茯苓等药物组成的中药洗剂与妇炎消生物敷料栓联用后, VVC 患者阴道灌洗液中 IL-2、IL-12 显著上升, IL-10 显著下降, 说明其作用机制与恢复 Th1 细胞功能, 增强阴道局部免疫应答相关^[71]。由莪术油、冰片组成的保妇康栓临床上常用于治疗包括 VVC 在内的各类阴道炎^[72-73]。王钰等^[74]通过检测临床 VVC 患者分泌物中 IL-10 的水平, 认为保妇康栓可能通过调节局部免疫改变 IL-10 以达到治疗 VVC 作用。Li 等^[75]将保妇康栓与 VK2/E6E7 细胞共同培养后, 发现 IL-2 水平显著增加, 而 IL-4 增加幅度较低。因此, 推测保妇康栓治疗 VVC 可能与调节 Th1/Th2 平衡有关。

甘草查耳酮 A 是一种存在于甘草根中的类黄酮天然化合物, 不仅抑制白念珠菌生长, 且在对 VVC 患者的临床研究及体外细胞实验与动物实验中均证实, 甘草查耳酮 A 作用后, IL-2、 γ 干扰素水平显著上调, IL-4、IL-10 水平显著下调, 表明该药可以通过调节 Th1/Th2 平衡以改善宿主适应性免疫而治疗 VVC^[76-77]。桂芍四妙汤联合复方沙棘籽油栓治疗 VVC 时, IL-2、TNF- α 、 γ 干扰素水平显著升高, IL-4、IL-10 水平降低, 表明该联用治疗也可调整 Th1/Th2 平衡, 促进宿主免疫功能恢复而解决 VVC^[78]。高晓红^[79]对完带汤治疗 RVVC 机制的研究也认为与调节 Th1/Th2 平衡有关。

考虑到细胞因子产生的多源性, 对于 Th1 或 Th2 细胞亚群的检测不应局限于对 IL-2、 γ 干扰素或 IL-4、IL-10 等细胞因子水平的检测, 应进一步检测相对特异性的转录因子如 Th1 细胞的 T-bet 及 Th2 细胞的 GATA3 表达的水平以更准确地反映 Th1 与 Th2 细胞活化的水平, 以此反映中药对 Th1 与 Th2 细胞的调节作用。

2.2 调节 Th17 细胞对 VVC 的影响

Th17 细胞主要产生 IL-17A、IL-21、IL-22 等细胞因子, 通过激活上皮细胞、招募 PMN、产生抗菌肽等作用杀死病原体从而参与保护性抗真菌免疫反应^[80]。美洲大蠊是一种重要的动物中药, 具有活血散瘀、清热解毒、消积、消痞、利尿消肿、生肌等

功效, 云南大理白族人在很早之前就用其来治疗多种疾病^[81]。以其乙醇提取物所形成的康复新液被发现对白念珠菌有明显的抑菌效果^[82], 对 VVC 也有良好的功效^[83], 其机制可能与调控信号转导和转录激活因子 3 通路进而影响 Th17 细胞分化, 促进 IL-17A 的表达, 恢复宿主 Th17 适应性免疫功能有关^[84]。生姜具有良好的抗炎、抗氧化等作用^[85], 其乙醇提取物及 6-姜辣素、6-姜烯酚等有效成分不仅具有抗白念珠菌作用, 在与氟康唑联用治疗后, IL-17 含量显著升高, 阴道炎症反应明显减轻^[86-89], 推测生姜提取物及所含活性成分可能与恢复 Th17 细胞的保护性抗真菌免疫功能有关。

相比于 T 细胞其他亚群, Th17 细胞亚群的发现相对较晚。自 2005 年该细胞亚群被发现并定义以来, 有关其参与生理或病理作用的研究不断被报道, 其对 VVC 的影响及中药经调控 Th17 细胞而干预 VVC 的机制有待进一步揭示。

2.3 促进免疫球蛋白分泌对 VVC 的影响

体液免疫在 VVC 中发挥的作用较为局限。正常情况下, 阴道内存在一定水平的免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、IgM、IgA 及 IgE。当阴道发生感染时, 分泌型 IgA (secretory IgA, SIgA) 及 IgG 水平较非感染时明显上升, 其中在阴道黏膜局部感染时主要分泌的 SIgA 可中和毒素, 清除病原体, 阻断抗原入侵; IgG 能够促进巨噬细胞及自然杀伤细胞杀灭病原体^[90]。红核妇洁洗液、保妇康栓在阴道内给药后, 均能提高阴道灌洗液中的 SIgA、IgG 水平, 提示这些中药可以通过促进 SIgA、IgG 的分泌以阻断念珠菌对阴道黏膜的黏附和侵袭, 从而缓解阴道黏膜上皮细胞的损伤^[91-92]。

黑种草是一种毛茛科植物, 其所含有的醌类化合物、百里酚具有良好的抗炎、抗菌作用^[93]。其本身也具有一定的体外抗白念珠菌作用^[94], 以及通过增加阴道黏膜的 IgM 表达发挥对 VVC 的治疗作用^[95]。

3 结语与展望

中药对白念珠菌的直接抗菌作用虽不及唑类药物明显, 但其对 VVC 的干预作用具有低不良反应和低复发率、不易耐药等优点^[96-99]。中药还可以通过对唑类等药物的增敏作用, 逆转耐药菌株的耐药性, 及减轻唑类药物不良反应而联合用于 VVC 的治疗。值得关注的是, 中药可以通过免疫调节作用发挥抗 VVC 功效 (图 1)。本课题组近年来专注于中药复方白头翁汤的正丁醇提取物抗 VVC 的作用

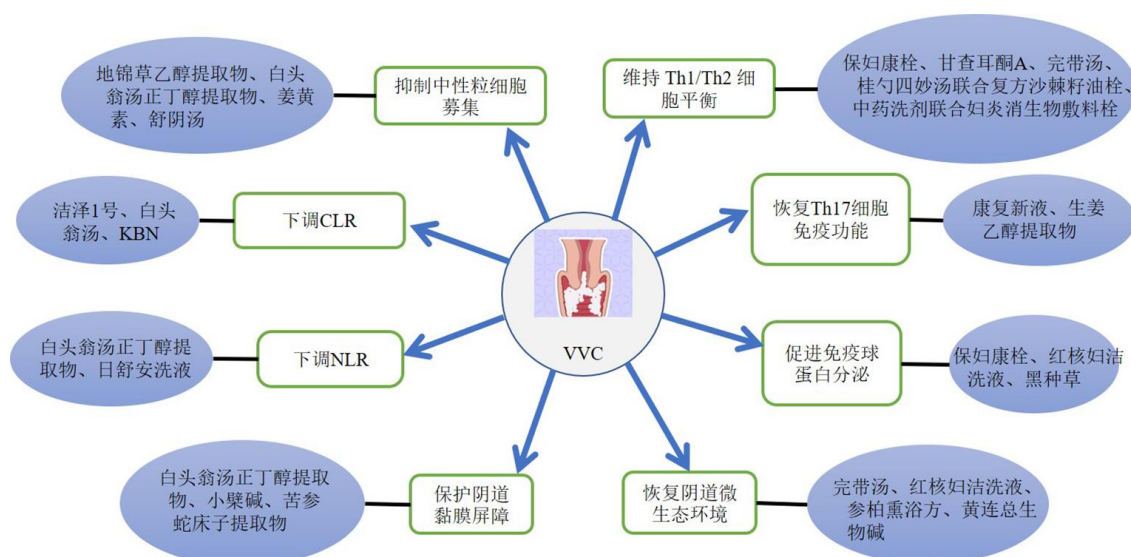


图 1 中药通过免疫调节治疗 VVC 的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine in treatment of VVC through immunomodulation

与机制研究,发现其不仅对白念珠菌具有抗菌作用,也可以通过免疫调节作用干预 VVC,但作用机制研究仍有待于进一步深入。目前对于中药治疗 VVC 的研究仍存在诸多不足,主要表现在以下几点:(1) 中药抗 VVC 的临床应用研究相对不足,因此,有必要增加基于临床的抗 VVC 研究,这样才更具实际价值;(2) 对中药抗 VVC 作用机制探索不够深入,仍主要局限于炎症因子、趋化因子、炎症小体、中性粒细胞等部分固有免疫组成的相关指标的检测,应加大这些指标变化背后的调节机制的探讨;(3) 目前的以雌激素诱导的白念珠菌阴道接种的 VVC 动物模型主要是急性阴道炎症模型,而在临床上存在较多的反复发作的 RVVC 患者,因此,有必要创建 RVVC 动物模型,为研究中药干预 RVVC 奠定基础;(4) 尽管白念珠菌仍是引发 VVC 的主要菌种,但应该注意到,近年来光滑念珠菌、热带念珠菌等非白念珠菌的临床分离率不断升高,而非白念珠菌所致 VVC 与白念珠菌所致 VVC 因菌种和毒力因子的差异造成在发病机制上不完全相同,因此,积极探索研究非白念珠菌所致 VVC 的发病机制具有现实意义;(5) 目前的研究多为中药口服给药方式,而临床上有不少中药、中成药的栓剂或泡腾剂等阴道局部给药的方式,这些药物除了阴道内的直接抗真菌作用外,也存在对阴道黏膜的免疫调控作用,因此,对黏膜免疫调控作用的研究能更直接诠释这些药物作用的机制;(6) 尽管按照目前的观点,适应性免疫在 VVC 中的作用不如固有免疫,但不排

除感染后期或慢性感染中适应性免疫发挥的重要性,况且适应性免疫中 T 细胞亚群分类众多,不同 T 细胞亚群在 VVC 时的作用以及中药对其调控发挥怎样的影响尚不明确,因此,有必要关注感染后期或慢性感染中不同 T 细胞亚群的变化或发挥的作用。相信随着现代免疫学的飞速发展,VVC 发生的免疫学机制及中药通过免疫调节对 VVC 的作用将得到不断深入的阐明,这些将为中药抗 VVC 研究奠定坚实的基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen Z X, Jin J, Chen H C, *et al.* The bacterial communities in vagina of different *Candida* species-associated vulvovaginal candidiasis [J]. *Microb Pathog*, 2023, 177: 106037.
- [2] Ge G, Yang Z Y, Li D M, *et al.* Distinct host immune responses in recurrent vulvovaginal candidiasis and vulvovaginal candidiasis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 959740.
- [3] Chen L, Wang F, Qu S, *et al.* Therapeutic potential of perillaldehyde in ameliorating vulvovaginal Candidiasis by reducing vaginal oxidative stress and apoptosis [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 178.
- [4] Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, *et al.* Clinical practice guideline for the management of *Candidiasis*: 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1-e50.
- [5] Sobel J D, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant

- Candida* species [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(9): 971-977.
- [6] 张琦, 梁欢. 外阴阴道假丝酵母菌病的中西医诊治进展 [J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(12): 2371-2376.
- [7] 徐耀, 杨雪, 马惠, 等. 外阴阴道假丝酵母菌病的中西医诊疗进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(A2): 153.
- [8] Czechowicz P, Nowicka J, Gościński G. Virulence factors of *Candida* spp. and host immune response important in the pathogenesis of vulvovaginal candidiasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5895.
- [9] Richardson J P, Moyes D L, Ho J, et al. *Candida* innate immunity at the mucosa [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 89: 58-70.
- [10] Dong M T, Dong Y L, Bai J Y, et al. Interactions between microbiota and cervical epithelial, immune, and mucus barrier [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1124591.
- [11] Balakrishnan S N, Yamang H, Lorenz M C, et al. Role of vaginal mucosa, host immunity and microbiota in vulvovaginal candidiasis [J]. *Pathogens*, 2022, 11(6): 618.
- [12] Amabebe E, Anumba D O C. The vaginal microenvironment: The physiologic role of *Lactobacilli* [J]. *Front Med*, 2018, 5: 181.
- [13] Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: A critical review [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2020, 19(1): 5.
- [14] 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, 2022.
- [15] Zhang H T, Zhang J P, Wang C Z, et al. Extract of *Sophorae flavescentis radix-Cnidii fructus* couplet medicines treats vulvovaginal candidiasis by affecting the vaginal mucosal barrier [J]. *Future Microbiol*, 2023, 18: 809-824.
- [16] Parkos C A. Neutrophil-epithelial interactions: A double-edged sword [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(6): 1404-1416.
- [17] Li D D, Jawale C V, Zhou C S, et al. Fungal sensing enhances neutrophil metabolic fitness by regulating antifungal Glut1 activity [J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(4): 530-544.
- [18] Fidel P L Jr, Barousse M, Espinosa T, et al. An intravaginal live *Candida* challenge in humans leads to new hypotheses for the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis [J]. *Infect Immun*, 2004, 72(5): 2939-2946.
- [19] Yano J, Noverr M C, Fidel P L Jr. Vaginal heparan sulfate linked to neutrophil dysfunction in the acute inflammatory response associated with experimental vulvovaginal candidiasis [J]. *mBio*, 2017, 8(2): e00211-e00217.
- [20] Saavedra M, Taylor B, Lukacs N, et al. Local production of chemokines during experimental vaginal candidiasis [J]. *Infect Immun*, 1999, 67(11): 5820-5826.
- [21] 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.
- [22] 段强军, 云云, 陈志珍, 等. 白头翁汤正丁醇提取物对小鼠外阴阴道念珠菌病的治疗作用研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(6): 337-341.
- [23] 姜晶晶. 白头翁汤正丁醇提取物及其三种主要成分对外阴道念珠菌病小鼠中性粒细胞趋化的影响 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [24] 云云, 姜晶晶, 王亚东, 等. 白头翁汤正丁醇提取物主要组分对中性粒细胞趋化抑制作用的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(16): 4201-4207.
- [25] Menon V P, Sudheer A R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 105-125.
- [26] Lin Y, Liu H J, Bu L L, et al. Review of the effects and mechanism of curcumin in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 908077.
- [27] 陈晓, 谌文元, 麻培培, 等. 姜黄素温度敏感型原位凝胶治疗霉菌性阴道炎的研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(10): 947-952.
- [28] Rodero C F, Fioramonti Calixto G M, Cristina Dos Santos K, et al. Curcumin-loaded liquid crystalline systems for controlled drug release and improved treatment of vulvovaginal candidiasis [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(10): 4491-4504.
- [29] 杨秀兰, 梁晓磊, 黄燕, 等. 舒阴汤联合姜黄素原位凝胶治疗复发性霉菌性阴道炎的疗效及对阴道微生态平衡的影响 [J]. 四川中医, 2021, 39(12): 191-195.
- [30] Zheng N N, Guo R Y, Wang J X, et al. Contribution of *Lactobacillus iners* to vaginal health and diseases: A systematic review [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 792787.
- [31] Chee W J Y, Chew S Y, Than L T L. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health [J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 19(1): 203.
- [32] 陈怡琼, 宁玉梅, 周晓涵, 等. 黄连总生物碱对外阴阴道假丝酵母菌病患者阴道微生态影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(2): 219-223.
- [33] 高成英, 刘早宁, 焦静. 红核妇洁洗液阴道冲洗对外阴阴道假丝酵母菌病的治疗作用 [J]. 延安大学学报: 医学科学版, 2012, 10(1): 57-58.
- [34] 李成斐. 红核妇洁洗液治疗单纯性外阴阴道假丝酵母

- 菌病对阴道微生态影响的研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [35] 吉小彦. 红核妇洁洗液联合乳酸菌阴道胶囊对霉菌性阴道炎患者阴道微生态指标及灌洗液细胞因子水平的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(23): 89-91.
- [36] 赵瑞娟. 红核妇洁洗液联合乳酸菌阴道胶囊治疗霉菌性阴道炎的效果及对阴道分泌物炎症指标、阴道菌群的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(26): 94-96.
- [37] 张静. 参柏熏浴方对 VVC 阴道微生态菌群影响的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [38] Decout A, Katz J D, Venkatraman S, *et al.* The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(9): 548-569.
- [39] del Fresno C, Soulat D, Roth S, *et al.* Interferon- β production via Dectin-1-Syk-IRF5 signaling in dendritic cells is crucial for immunity to *C. albicans* [J]. *Immunity*, 2013, 38(6): 1176-1186.
- [40] Zhang W F, Li G C, Luo R J, *et al.* Cytosolic escape of mitochondrial DNA triggers cGAS-STING-NLRP3 axis-dependent nucleus pulposus cell pyroptosis [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 129-142.
- [41] 韩月. 完带汤防治 VVC 的疗效评价及恢复阴道微生态线粒体保护机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [42] Tang D L, Kang R, Coyne C B, *et al.* PAMPs and DAMPs: Signal 0s that spur autophagy and immunity [J]. *Immunol Rev*, 2012, 249(1): 158-175.
- [43] Bojang E, Ghuman H, Kumwenda P, *et al.* Immune sensing of *Candida albicans* [J]. *J Fungi*, 2021, 7(2): 119.
- [44] Wellington M, Koselny K, Sutterwala F S, *et al.* *Candida albicans* triggers NLRP3-mediated pyroptosis in macrophages [J]. *Eukaryot Cell*, 2014, 13(2): 329-340.
- [45] Tomalka J, Ganesan S, Azodi E, *et al.* A novel role for the NLRP3 inflammasome in mucosal defenses against the fungal pathogen *Candida albicans* [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(12): e1002379.
- [46] Roselletti E, Perito S, Gabrielli E, *et al.* NLRP3 inflammasome is a key player in human vulvovaginal disease caused by *Candida albicans* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17877.
- [47] Thwe P M, Fritz D I, Snyder J P, *et al.* Syk-dependent glycolytic reprogramming in dendritic cells regulates IL-1 β production to β -glucan ligands in a TLR-independent manner [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(6): 1325-1335.
- [48] 章康, 赵婷, 夏丹, 等. 白头翁汤正丁醇提取物通过下调 NLRP3 炎症小体及相关信号通路治疗小鼠外阴阴道念珠菌病的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2516-2524.
- [49] Hu K F, Zhang H, Shi G X, *et al.* Effects of n-butanol extract of *Pulsatilla* decoction on the NLRP3 inflammasome in macrophages infected with *Candida albicans* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 304: 116041.
- [50] 刘霞, 凌文峰. 日舒安洗液治疗阴道炎 86 例体会 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(14): 8.
- [51] 刘道凡, 伍启康. 日舒安洗液联合克霉唑治疗小鼠外阴阴道念珠菌病的疗效观察 [J]. 中国真菌学杂志, 2019, 14(1): 32-36.
- [52] Borghi M, de Luca A, Puccetti M, *et al.* Pathogenic NLRP3 inflammasome activity during *Candida* infection is negatively regulated by IL-22 via activation of NLRC4 and IL-1Ra [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 18(2): 198-209.
- [53] 胡凯帆. 基于 PKC δ /NLRC4/IL-1Ra 轴对 NLRP3 炎症小体的负调控研究白头翁汤正丁醇提取物治疗外阴阴道念珠菌病的作用机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [54] Sun L B, Ma W, Gao W L, *et al.* Propofol directly induces caspase-1-dependent macrophage pyroptosis through the NLRP3-ASC inflammasome [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(8): 542.
- [55] Matikainen S, Nyman T A, Cypryk W. Function and regulation of noncanonical caspase-4/5/11 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2020, 204(12): 3063-3069.
- [56] Drummond R A, Lionakis M S. Mechanistic insights into the role of C-type lectin receptor/CARD9 signaling in human antifungal immunity [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6: 39.
- [57] Hardison S E, Brown G D. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(9): 817-822.
- [58] Huysamen C, Brown G D. The fungal pattern recognition receptor, Dectin-1, and the associated cluster of C-type lectin-like receptors [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2009, 290(2): 121-128.
- [59] Strasser D, Neumann K, Bergmann H, *et al.* Syk kinase-coupled C-type lectin receptors engage protein kinase C- δ to elicit Card9 adaptor-mediated innate immunity [J]. *Immunity*, 2012, 36(1): 32-42.
- [60] Gringhuis S I, den Dunnen J, Litjens M, *et al.* Dectin-1 directs T helper cell differentiation by controlling noncanonical NF- κ B activation through Raf-1 and Syk [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(2): 203-213.
- [61] Chen Z W, Luo T S, Huang F K, *et al.* Kangbainian lotion ameliorates vulvovaginal candidiasis in mice by inhibiting the growth of fluconazole-resistant *Candida albicans* and the Dectin-1 signaling pathway activation [J]. *Front*

- Pharmacol, 2021, 12: 816290.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 向曦. 洁泽 1 号对阴道上皮细胞与白色念珠菌粘附率及天然免疫因子 TLR4 和 NF- κ B 表达的影响 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [65] 姚婷. 洁泽 1 号对阴道上皮细胞模式识别受体 Dectin-1 表达的影响 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [66] 葛改. 复发性外阴阴道念珠菌病致病菌菌学特征及宿主 Th1、Th2 和 Th17 相关细胞因子血清水平研究 [D]. 济宁: 济宁医学院, 2020.
- [67] Romagnani S. Th1/Th2 cells [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 1999, 5(4): 285-294.
- [68] Zhang Y, Zhang Y G, Gu W P, *et al.* Th1/Th2 cell differentiation and molecular signals [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 841: 15-44.
- [69] Morel P A, Oriss T B. Crossregulation between Th1 and Th2 cells [J]. *Crit Rev Immunol*, 1998, 18(4): 275-303.
- [70] Chen S J, Li S H, Wu Y, *et al.* Local expression of vaginal Th1 and Th2 cytokines in murine vaginal candidiasis under different immunity conditions [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2008, 28(4): 476-479.
- [71] 白波, 陈颖, 曹庆生. 中药洗剂联合妇炎消生物敷料栓对妊娠期外阴阴道假丝酵母菌病患者阴道微生态及局部免疫功能的影响 [J]. 河北中医, 2017, 39(4): 562-565.
- [72] 位粉霞, 韩喜婷. 保妇康栓联合雌激素软膏治疗糖尿病性阴道炎的临床效果及对患者阴道微环境的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(5): 81-83.
- [73] 申俊霞, 杨冬华, 杜翠. 保妇康栓联合甲硝唑治疗念珠菌合并细菌性阴道炎的临床疗效分析 [J]. 中外医疗, 2020, 39(22): 101-103.
- [74] 王钰, 丁忠薇, 王丽娟, 等. 保妇康栓对念珠菌阴道炎患者的局部免疫调节作用 [J]. 中国民康医学, 2014, 26(16): 25-26.
- [75] Li T, Niu X, Zhang X, Wang S, Liu Z. Baofukang suppository promotes the repair of vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans* [J]. *AMB Express*, 2016, 6(1): 109.
- [76] Chen Z J, Zheng S R, Li L P, *et al.* Metabolism of flavonoids in human: A comprehensive review [J]. *Curr Drug Metab*, 2014, 15(1): 48-61.
- [77] 石文印. 甘草查尔酮-A 对外阴阴道假丝酵母菌病的免疫调节和抗真菌作用 [D]. 镇江: 江苏大学, 2022.
- [78] 齐金玲, 王巍. 桂芍四妙汤联合复方沙棘籽油栓治疗霉菌性阴道炎疗效及对细胞因子水平影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(11): 211-214.
- [79] 高晓红. 基于阴道局部免疫研究完带汤对脾虚湿盛型 RVVC 的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [80] Hernández-Santos N, Gaffen S L. Th17 cells in immunity to *Candida albicans* [J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 11(5): 425-435.
- [81] 于珊珊, 张华, 张婷婷, 等. 美洲大蠊药理作用及临床应用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(4): 228-231.
- [82] 杨亚超. 康复新液对单纯性外阴阴道念珠菌病药效和机制研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [83] Ma J, Yang Y C, Su L Q, *et al.* The liquid Kangfuxin (KFX) has efficient antifungal activity and can be used in the treatment of vulvovaginal candidiasis in mice [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2022, 74(4): 564-576.
- [84] 马佳. 康复新液通过调节 Th17 细胞治疗外阴阴道念珠菌病作用研究 [D]. 大理: 大理大学, 2022.
- [85] 刘博, 高宁, 徐静. 生姜对机体损伤的保护作用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2023, 39(1): 144-152.
- [86] Rahmani A H, Shabrmi F M, Aly S M. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2014, 6(2): 125-136.
- [87] Mao Q Q, Xu X Y, Cao S Y, *et al.* Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale* roscoe) [J]. *Foods*, 2019, 8(6): 185.
- [88] Aghazadeh M, Zahedi Bialvaei A, Aghazadeh M, *et al.* Survey of the antibiofilm and antimicrobial effects of *Zingiber officinale* (in vitro study) [J]. *Jundishapur J Microbiol*, 2016, 9(2): e30167.
- [89] Khan A, Azam M, Allemailem K S, *et al.* Coadministration of ginger extract and fluconazole shows a synergistic effect in the treatment of drug-resistant vulvovaginal candidiasis [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 1585-1599.
- [90] 刘朝晖, 王晓莉, 廖秦平. 外阴阴道假丝酵母菌病患者阴道局部免疫环境状态研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(12): 843-844.
- [91] 王菲, 周虎, 毕素娟. 红核妇洁洗液联合康妇炎胶囊治疗霉菌性阴道炎的效果及对血清炎症因子、免疫球蛋白水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(17): 3989-3991.
- [92] 熊翊. 保妇康栓治疗细菌性阴道炎和霉菌性阴道炎临床观察 [J]. 光明中医, 2023, 38(5): 901-904.

- [93] Aljabre S H, Randhawa M A, Akhtar N, *et al.* Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 101(1/2/3): 116-119.
- [94] Moghim H, Taghipoor S, Shahinfard N, *et al.* Antifungal effects of *Zataria multiflora* and *Nigella sativa* extracts against *Candida albicans* [J]. *J Herb Med Pharmacol*, 2015, 4: 138-141.
- [95] Rusda M, Ganis Siregar M F, Lelo A, *et al.* A therapeutic effect of *Nigella sativa* extract on female Wistar rats vulvovaginal candidiasis model [J]. *Med Glas*, 2020, 17(2): 472-476.
- [96] 汪云霞, 马克龙, 王艳, 等. 白头翁汤正丁醇提取物对酸性条件下白念珠菌 pH 突变株黏附的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 6009-6016.
- [97] 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.
- [98] 李宗霖, 谭晓华, 王格瑩, 等. 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 [J]. 中草药, 2023, 54(21): 7232-7247.
- [99] 汪天明, 马克龙, 吴大强, 等. 中药抗白念珠菌研究新进展 [J]. 微生物学报, 2022, 62(11): 4273-4286.

[责任编辑 赵慧亮]