

中药复方阴道凝胶剂治疗宫颈炎的药效学研究

李 媛, 冯 怡, 张晓晨, 史芝英, 符胜光, 徐德生
(上海中医药大学, 上海 200032)

摘要: 中药阴道凝胶剂对妇女常见致病菌具有一定的抑菌作用, 对涂二甲苯致小鼠耳廓的急性炎症及 1% 角叉菜胶引起的大白鼠足跖肿胀均有显著的抑制作用, 对金葡菌所致实验性大鼠宫颈炎病理形态学有显著性的改善作用, 同时能显著提高豚鼠的致痒阈。

关键词: 中药阴道凝胶剂; 宫颈炎; 药效学

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2004)02-0043-03

Pharmacodynamic Study on TCM Compound Vagina Gel for Cervicitis

LI Yuan, FENG Yi, ZHANG Xiao-chen, SHI Zhi-ying, FU Sheng-guang, XU De-sheng
(Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China)

Abstract: TCM Vagina gel has an inhibition on pathogenic bacteria of gynecological disease, it has significant effect on xylene-induced auricle acute inflammation in mice($p < 0.05$, $p < 0.01$) and 1% carrageenan-induced hind paw edema in rats($P < 0.05$, $P < 0.01$). It can notably improve the pathomorphology of staphylococcus aureus-induced cervicitis in experimental rats, and raise itch threshold in guinea pig.

Key words: TCM Vagina gel; Cervicitis; Pharmacodynamics

中药复方阴道凝胶剂由苦参总碱和儿茶提取物与适宜辅料组成, 采用阴道直接给药, 直达患处, 具有清热燥湿、祛腐生肌的作用。本文就中药复方阴道凝胶剂在抗菌消炎、止痒及改善实验性大鼠宫颈炎病理形态学等作用作一报道。

1 材料与试剂

1.1 受试药物及药品 中药复方阴道凝胶剂由上海中医药大学中药学院药剂教研室提供, 批号 010529; 米可定阴道泡腾片, 批号 0106021, 中美上海施贵宝制药有限公司生产(将米可定片剂一片溶于 5ml 蒸馏水中, 即配成制霉菌素 100000 单位/5ml); 洁尔阴洗液, 批号 0105033, 成都恩威制药有限公司生产; 皮炎平软膏, 批号 20020504, 三九医药股份有限公司生产。

1.2 菌株 金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、大肠杆菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC25783)、白念珠菌(ATCC76615)、甲链球菌由上海第二医科大学微生物教研室培养, 均为标准株。

1.3 动物 昆明小鼠, 雌雄各半, 体重 16~20g, 清洁级, 由上海中医药大学实验动物中心提供, 合格证

号: 医动字第 02-243 号; Wistar 大鼠, 雄性, 清洁级动物, 由上海西普尔一必凯实验动物有限公司提供, 合格证号: 医动字第 02-244 号。

2 方法与结果

2.1 体外抗菌试验^[3] 测试菌的准备: 在已分纯的待测菌平板(营养琼脂培养基或血营养琼脂培养基)上挑取 4~5 个直径约 1mm 左右的菌落种到 3~5ml 营养肉汤或血清肉汤培养基, 35℃培养 15h~18h。增菌后的对数生长期菌液用 3~5ml 生理盐水校正浓度至 0.5 麦氏比浊标准, 制备好的菌液应在 15min 内接种。

试验方法: 含被检测样品琼脂制备: 取融化后并在 60℃水浴中平衡 0.5h 以上的 MH 琼脂加入不同量的样品, 充分混合后倾注平板, 冷却后放 37℃烘 10min 后使用。

接种: 取 1μl 菌液接种于上述平板上, 形成约 5~10mm 大小的菌液圈。最后接种不含样品的生长对照平板。将试管置 35℃孵育 24h 后观察结果。菌落生长被完全抑制的最低样品浓度为该样品对检测菌的 MIC。

结果: 中药复方阴道凝胶剂对体外金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、白念珠菌均有一定

的抑制作用。但对甲链球菌作用不明显。

表 1 样品对各种细菌的 MIC

组别	对各种细菌的 MIC mg/ml			
	金葡菌	大肠杆菌	铜绿假单胞菌	白念珠菌
阴道凝胶剂	60	200	> 200	40

2.2 抗二甲苯致小鼠耳肿胀试验^[2] 将 20g 左右小鼠性别、体重均衡后,随机分为:阴性对照组(蒸馏水)、阳性对照组(米可定、洁尔阴)、中药复方阴道凝胶剂低(0.1g 总提物/kg)、中(0.05g 总提物/kg)、高(0.025g 总提物/kg)三个浓度组。将二甲苯涂于动

表 2 中药复方阴道凝胶剂对二甲苯致小鼠耳廓急性炎症的影响 (n= 10; $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (ml/Kg)	肿胀度 (mg)	抑制率 (%)
空白对照组	同容积	4.4±1.26	
米可定	0.52	2.0±1.05**	54.54
洁尔阴	0.25	2.1±0.74**	52.27
凝胶剂高浓度组	0.1g	2.36±1.069**	46.36
凝胶剂中浓度组	0.05g	2.6±0.84**	40.9
凝胶剂低浓度组	0.025g	3.0±1.24*	31.8

注:(1)因凝胶剂为半固体和粘稠性液体,所以供试品剂量以重量计。
(2)与空白对照组比较* P< 0.05,** P< 0.01

表 2 对大鼠足跖肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 mg/Kg	足跖肿胀百分率(%)						
		30min	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr
生理盐水	0.5ml	30.71±8.50	38.64±5.54	36.96±8.25	35.89±7.44	36.11±7.39	32.13±7.74	26.26±6.44
高浓度	62.4	25.36±10.89	27.05±11.67*	27.55±9.15*	22.50±7.94*	16.35±11.66**	14.29±10.88**	9.25±7.84**
中浓度	31.2	31.48±7.78	30.15±11.62	31.60±8.52	24.28±8.76*	22.35±7.34**	17.15±8.52**	12.65±9.67**
低浓度	15.6	29.48±5.32	32.44±6.69	26.79±9.56*	23.76±7.74**	21.76±7.41**	17.51±9.85**	13.95±9.29**
皮炎平软膏	200/只	25.92±11.32	28.03±11.24*	21.63±13.36**	19.10±11.74**	15.85±12.23**	7.87±8.23**	5.95±6.35**

注:与同时时间的生理盐水组比较,* P< 0.05,** P< 0.01

结果表明,中药复方阴道凝胶剂及皮炎平软膏对大白鼠足跖肿胀均有显著或极显著的抑制作用,但各组药物抗炎作用的药时关系有所不同,其中大剂量凝胶剂组作用最明显,外涂药物后 1h 即可发挥抗炎作用,而且随着时间的延长作用更加显著。

2.4 对实验性大鼠宫颈炎病理形态学的影响^[1] 将 200g 左右大鼠性别、体重均衡后,随机分为:阴性对照组(蒸馏水)、阳性对照组(米可定 0.2ml/kg)、中药复方阴道凝胶剂低剂量组(0.015g/kg)、中药复方阴道凝胶剂中剂量组(0.03g/kg)和中药复方阴道凝胶剂高剂量组(0.06g/kg),每组 10 只动物。

物右耳前后两面,每鼠 0.01ml。0.5h 后在试验部位涂凝胶剂和对照药米可定、洁尔阴。4h 后断颈处死动物,每鼠剪下左右两耳,用 7mm 直径打孔器分别在同一部位打下圆耳片,电子天平称重。以每鼠右耳片重量减去左耳片重量为肿胀程度。

2.3 抗角叉菜胶致大鼠足趾肿胀^[2]

取健康大鼠,于左侧下肢踝关节突起处由疏水记号笔绕关节突起作一线形标记,之后测量标记以下大鼠足跖的容积,连续测量 2 次,取平均值,作为给药前动物足跖容积的正常值。

将以上动物随机分组,分别为生理盐水组、中药复方阴道凝胶剂高(0.0624g 总提物/Kg)、中(0.0312g 总提物/Kg)、低(0.0156g 总提物/Kg)三组组以及皮炎平软膏阳性对照组。对上述动物的左侧足跖掌心皮下注射 1% 角叉菜胶 0.1ml,之后立即由棉签蘸取药液 0.5ml 外涂于大鼠足跖线性标记以下的所有部分。生理盐水组外涂等量生理盐水,皮炎平软膏组外涂药量为 0.2g。分别于给药或生理盐水后的 30min、1h、2h、3h、4h、5h、6h 以相同方法测量各组动物左侧足跖容积,每次测量后均再次外涂等量药物。计算足跖肿胀百分率。结果见表 3。

足跖肿胀百分率=
$$\frac{\text{给药后足跖容积}-\text{给药前足跖容积}}{\text{给药前足跖容积}} \times 100\%$$

各组动物将金葡菌液(20 亿/ml,上海第二医科大学微生物教研室提供)用注射器(针尖磨平)从阴道插入至宫颈处(子宫分角处),来回几次轻轻摩擦后注入,每只大鼠 0.2ml。当日用同样方法和剂量再造模一次。造模后第 3d 用注射器(针尖磨平)从阴道插入至宫颈处给药,每日一次,按剂量连续 10d。给药后第 11d,处死各组动物,解剖取出阴道至子宫分角处组织,置 20% 福尔马林溶液中固定,做常规石蜡切片,HE 染色,镜下观察阴道至子宫组织形态学变化及黏膜、黏膜下间质形态学的炎症改变程度。

显微形态学观察:造模组阴道黏膜鳞状上皮层

次增厚, 宫颈鳞柱交界处可见有柱状上皮鳞状化生, 上皮糜烂。有个别见黏膜溃疡, 黏膜下层毛细血管扩张充血, 间质水肿。从黏膜至间质均可见大量炎

细胞浸润。中药复方组与造模组相应部位比较, 病变均明显减轻, 其炎症程度也有所减轻, 炎症下炎细胞浸润明显减少。

表 5 中药复方阴道凝胶剂对实验性大鼠宫颈形态学影响

组别	剂量 (g, ml/kg)	脱落		糜烂		炎细胞浸润			
		-	+	-	+	-	+	++	+++
模型组	同容积生理盐水	0	6	0	8	0	2	7	5
正常组	同容积生理盐水	0	0	0	0	4	8	0	0
米可定组	0.2	0	4	0	2	1	11	2	0
凝胶剂高剂量组	0.06g 总提物	0	1	0	3	0	9	3	0
凝胶剂中剂量组	0.03g 总提物	0	3	0	4	1	9	4	0
凝胶剂低剂量组	0.015g 总提物	0	2	0	5	1	6	4	1

炎症程度的评定标准:

炎细胞浸润 ^[1] : -	无炎细胞浸润现象	脱 落: -	无脱落现象
+	仅见黏膜及黏膜下浅层有少量炎细胞浸润	+	鳞状上皮明显脱落现象
++	黏膜及黏膜下间质有中等量炎细胞浸润	糜 烂: -	无糜烂现象
+++	黏膜及黏膜下间质内深层均见大量炎细胞浸润	+	鳞状上皮均见糜烂现象

结果表明, 中药复方阴道凝胶剂对金葡菌所致实验性大鼠宫颈炎病理形态学有显著性的改善作用。

3 讨论

中药复方阴道凝胶剂具清热燥湿、祛腐生肌的作用。本研究结果表明, 该凝胶剂对妇女常见致病菌具有一定的抑菌作用, 对涂二甲苯致小鼠耳廓的急性炎症及 1% 角叉菜胶引起的大白鼠足跖肿胀均有显著或极显著的抑制作用, 对金葡菌所致实验性大鼠宫颈炎病理形态学有显著性的改善作用, 同时能显著提高豚鼠的致痒阈。上述研究为中药复方阴道

凝胶剂临床治疗急、慢性宫颈炎症提供了实验参考。

参考文献:

[1] 范英昌, 宋卓敏, 王志坚, 等. 中药阴道泡腾片对实验性大鼠宫颈炎病理形态学影响的研究[J]. 中国实验方剂学, 1997, 3(5): 35.

[2] 谭元生, 胡宏, 黄大香, 等. 复方苦参洗液的药效学研究[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(2): 36.

[3] 赵劲风, 陈国林, 陈昌华. 妇炎克颗粒剂体内外抑菌作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(4): 221.