

洁童阴洗液治疗幼女外阴阴道炎的临床与实验研究^{*}

刘慧丽 柳 静 陈昭定

内容提要 目的 探讨中药洁童阴洗液治疗幼女外阴阴道炎的临床疗效和作用机理。方法 随机设洁童阴洗液观察组(简称观察组)300 例和日舒安洗液对照组(简称对照组)60 例,对两组患儿治疗前后主要症状和体征积分值进行对比观察,并进行中药药理药效学的动物实验。结果 临床总有效率观察组与对照组分别为 98% 和 93%,治愈率分别为 93% 和 83%,观察组治愈率明显优于对照组($P < 0.05$)。实验研究表明,该制剂具有抗炎、抑菌、止痒、镇痛、调节免疫功能的作用,且对粘膜无刺激。结论 洁童阴洗液治疗幼女外阴阴道炎具有良好可靠的疗效,它具有抗炎、抑菌、止痒、镇痛、调节免疫功能的作用,且无明显不良反应。

关键词 洁童阴洗液 幼女外阴阴道炎 临床与实验研究

Clinical and Experimental Study on Effect of Jietongyin Lotion in Treating Vulvovaginitis in Young Girls LIU Hui-li, LIU Jing, CHEN Zhao-ding Affiliated Children Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing (100045)

Objective: To study the clinical effect and mechanism of Jietongyin Lotion (JTYL) in treating vulvovaginitis in young girls. **Methods:** Patients were randomized into the JTYL group ($n = 300$) and the control group ($n = 60$, treated with Rishu'an Lotion). Comparative observation on scoring of main symptoms and signs in them was carried out, and the pharmacological and pharmacodynamic experiment was also conducted on effect of JTYL in animals. **Results:** In the JTYL group, the total effective rate was 98% and was 93% in the control group. The cure rate in the two groups was 93% and 83% respectively, which was significantly higher in the JTYL group ($P < 0.05$). Experimental study showed that JTYL has effects in anti-inflammation, bacteriocidal, itching relieving, pain releasing, and immune regulation. It showed non-irritatory on mucous membrane. **Conclusion:** JTYL has good reliable effect in treating vulvovaginitis in young girls without any obvious adverse effects, showing anti-inflammatory, bacteriocidal, itching relieving, pain releasing and immune regulation.

Key words Jietongyin Lotion, vulvovaginitis in young girls, clinical and experimental study

1997 年 5 月~2000 年 5 月,笔者在小儿妇科门诊中,用自制的纯中药洁童阴洗液治疗幼女外阴阴道炎 300 例,并进行了系统的临床观察和实验研究,现将结果报告如下。

临 床 研 究

1 诊断标准 参考《中医病证诊断疗效标准》⁽¹⁾、《现代中西医妇科学》⁽²⁾、《现代儿科学》⁽³⁾制定。凡女童外阴瘙痒、疼痛,有黄色分泌物。检查 外阴红肿,前庭粘膜或阴道粘膜充血,阴道有黄色脓性分泌物者,均诊断为本病,列入观察范围。

2 症状积分标准 症状 外阴偶有痒感或疼痛计 1 分;外阴经常痒或痛计 3 分;外阴痒甚,经常用手搔抓,疼痛较剧,排尿时加重甚至哭闹计 5 分;尿频或尿

急计 3 分;有擦腿动作计 3 分;体征 外阴无明显红肿,前庭粘膜轻度充血计 1 分;阴唇皮肤潮红,前庭粘膜及阴道口粘膜充血计 3 分;大阴唇、阴蒂红肿,前庭粘膜及阴道口粘膜重度充血、糜烂或触之出血计 5 分;舌质红、苔黄计 1 分;脉滑数计 1 分。阴道分泌物:分开大阴唇在阴道口看不到分泌物,经肛诊检查挤压阴道后有少许黄色分泌物计 1 分;分开大阴唇在阴道口可见到分泌物,经肛诊检查挤压阴道后有黄色分泌物流出计 3 分;阴道有大量分泌物流出,覆盖外阴计 5 分;有血性分泌物计 3 分。

3 临床资料 将本院小儿妇科门诊确诊为幼女外阴阴道炎 360 例患儿按随机分组的方法设洁童阴洗液观察组(简称观察组)300 例,日舒安洗液对照组(简称对照组)60 例,其中观察组年龄 6 个月~9 岁,平均 (5.50 ± 2.67) 岁;病程 3 天~1 年,平均 (17.98 ± 15.62) 周。轻度(症状积分 < 10 分)42 例,中度(症状积分 ≥ 10 分,但 < 15 分)109 例,重度(症状积分 ≥ 15 分)

^{*} 本课题已获北京市 2001 年科技进步三等奖

首都医科大学附属北京儿童医院(北京 100045)

149 例 对照组年龄 6 个月~9 岁,平均(5.51±2.07)岁 病程 3 天~1 年,平均(15.17±11.45)周 轻度 12 例,中度 18 例,重度 30 例。两组从年龄、病程、病情的分型上分布比较均衡,差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

4 治疗方法 观察组 采用洁童阴洗液(由苦参、黄柏、蒲公英、紫草、白鲜皮、生百部组成,用药比例为 4:3:2:1:1:1,北京儿童医院中药制剂室提供,每毫升含生药 0.58g),≤3 岁,50ml/次;3~6 岁,100ml/次;6~9 岁,125ml/次 兑温开水稀释 10~12 倍,坐浴外洗,每日 2 次,每次 15min。对照组 采用日舒安洗液(由龙胆草、百部、苦参、五倍子等组成,贵州汉方药业有限公司生产),≤3 岁,50ml/次;3~6 岁,100ml/次;6~9 岁,125ml/次 兑温开水稀释 10~12 倍,坐浴外洗,每日 2 次,每次 15min。7 日为 1 个疗程,每例观察 3 个疗程。要求患儿每周复诊 1 次,观察病例必须详细填写观察表,记录每周治疗后病情的变化,3 个疗程后,对治疗结果作出判断。

5 结果

5.1 疗效标准 根据《中医病证诊断疗效标准》⁽¹⁾结合小儿特点制定。痊愈 外阴瘙痒、疼痛症状消失,查体 外阴红肿、粘膜充血、阴道分泌物消失,症状积分为 0 或积分值减少≥90%(阴道分泌物必须消失) 好转 外阴疼痛、瘙痒明显减轻,查体 外阴红肿消失,前庭粘膜轻度充血,阴道仍有少量分泌物,积分减少 60%~89% 无效 症状减轻,阴道分泌物无减少,积分减少<60%。

5.2 两组临床疗效比较 观察组痊愈 279 例(93%),好转 15 例(5%),无效 6 例,有效率 98%。对照组痊愈 50 例(83%),好转 6 例(10%),无效 4 例,有效率 93%。观察组与对照组的治愈率比较,差异有显著性($\chi^2=4.772, P<0.05$)。

5.3 两组痊愈者疗程比较 观察组 1 个疗程痊愈 106 例(38%),2 个疗程 105 例(38%),3 个疗程 68 例(24%)。对照组 1 个疗程痊愈 9 例(18%),2 个疗程 27 例(54%),3 个疗程 14 例(28%)。两组 1 个疗程治愈率比较,差异有显著性($\chi^2=6.601, P<0.05$)。

实验研究

1 动物 家兔 12 只,体重 2.5~3.0kg,雌性,中国兽药监察所实验动物饲养场提供;昆明种小鼠 200 只,体重 20~22g,雌雄皆用,军事医学科学院实验动物中心提供;豚鼠 50 只,体重 180~200g,雌雄各半,预防医学科学院流行病学与微生物学研究所实验动物饲

养场提供。

2 药品与试剂 洁童阴洗液,棕色浑浊水剂,0.58g/ml,北京儿童医院中药制剂室提供。实验时按体积分别配制成 30%、15%、7.5%(V/V)大、中、小 3 个剂量。日舒安洗液,棕色浑浊水剂,贵州汉方药业有限公司生产。实验时按体积配制成 15%(V/V)。磷酸组织胺标准品,增菌液,MH 肉汤。

3 方法与结果

3.1 洁童阴洗液的抗炎作用

3.1.1 洁童阴洗液拮抗二甲苯所致炎症作用 小鼠二甲苯致炎法参考文献⁽⁴⁾方法。将动物随机分为空白对照组,日舒安组,洁童阴大剂量、中剂量、小剂量组。每日灌胃给药 1 次,每次 0.2ml/20g 体重,连续 3 天,空白对照组灌胃等体积的生理盐水。于末次给药 1h 后给每鼠的右耳涂二甲苯 0.05ml/只,左耳涂以生理盐水作为对照,15min 后处死动物,用直径 6mm 的打孔器将双耳同部位等体积切下,精密称量,以左、右耳重量的差值为肿胀度,求肿胀度的抑制率,经 t 检验,各用药组与空白对照组比较,差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 1。

表 1 洁童阴洗液拮抗二甲苯所致炎症的作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (%)	n	肿胀度 (mm, $\bar{x} \pm s$)	抑制率 (%)
空白对照	—	10	0.118±0.020	0
日舒安	15	10	0.064±0.016	45.76 **
洁童阴	30	10	0.059±0.019	50.00 **
	15	10	0.090±0.015	23.73 **
	7.5	9	0.098±0.017	16.95 *

注 与空白对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

3.1.2 洁童阴洗液拮抗蛋清所致炎症作用 小鼠蛋清致炎法参考文献⁽⁵⁾方法。分组方法同二甲苯致炎法,实验前用测厚仪测量每只小鼠左后足跖部的厚度。然后每组每隔 30min 涂药 1 次,共涂 3 次,空白对照组涂等体积的生理盐水。于末次涂药 30min 后,给每只小鼠左后足跖注射 100% 蛋清 0.02ml,然后立即涂药 1 次,于注射后 30min、1h、2h、3h 和 4h 分别测量每只小鼠左后足跖的厚度,并于 30min、1h 测量后再分别涂药 1 次。以注射前后足跖厚度的差值为肿胀度,求药物对肿胀度的抑制率。结果表明,各用药组对蛋清所致炎症有拮抗作用,与空白对照组比较,差异有显著性($P<0.05$),见表 2。

3.2 洁童阴洗液的抑菌作用 参考文献⁽⁶⁾方法。将洁童阴洗液和日舒安洗液分别按(V/V)1:1,1:0.5,1:0.25,1:0.125,1:0.06,1:0.03,1:0.015……倍比稀释,分别对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血性链

表 2 洁童阴洗液拮抗蛋清所致炎症的作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (%)	n	肿胀度(mm)					抑制率(%)				
			30min	1h	2h	3h	4h	30min	1h	2h	3h	4h
空白对照	—	10	0.055±0.010	0.089±0.015	0.097±0.008	0.055±0.019	0.037±0.009	0	0	0	0	0
日舒安	15	10	0.033±0.008*	0.048±0.008*	0.033±0.009*	0.014±0.006*	0.006±0.002*	40.00	46.07	65.98	74.54	83.78
洁童阴	30	10	0.031±0.005*	0.047±0.008*	0.026±0.005*	0.010±0.004*	0.004±0.001*	43.64	47.19	75.26	81.82	89.19
	15	10	0.036±0.009*	0.055±0.006*	0.030±0.009*	0.015±0.006*	0.006±0.003*	34.54	38.20	70.10	72.73	89.19
	7.5	10	0.046±0.008*	0.067±0.009*	0.033±0.006*	0.014±0.008*	0.009±0.006*	16.36	28.09	65.98	78.18	75.68

注 与空白对照组比较, * $P < 0.05$

球菌、大肠杆菌混合培养,在 35℃ 条件下,24h 后观察。结果表明,洁童阴洗液对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血性链球菌、大肠杆菌有明显的抑制作用,而日舒安则未显示出明显的抑菌作用。

3.3 洁童阴洗液对小鼠免疫功能的影响 参考文献⁽⁷⁾方法,以 1% 的 1,2 二硝基氯苯(DNCB)丙酮溶液 25 μ l,致敏小鼠,5 天后将 1% 的 DNCB 10 μ l 均匀地涂在小鼠左耳的两面进行攻击。24h 后取下直径 6mm 的耳片称重,计算肿胀度。结果表明,洁童阴洗液对小鼠迟发型超敏反应有明显的抑制作用,与空白对照组比较,差异有显著性,见表 3。

表 3 洁童阴洗液对小鼠免疫功能及镇痛作用的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (%)	n	左右耳肿胀度之差 (mm)	疼痛潜伏期 (s)
空白对照	—	10	6.07±1.29	7.60±1.84
日舒安	15	10	1.71±0.39**	17.90±2.23**
洁童阴	30	10	0.92±0.20**	20.70±2.49**
	15	10	1.28±0.39**	18.30±2.40**
	7.5	10	1.83±0.51**	8.50±1.35

注 与空白对照组比较, ** $P < 0.01$

3.4 洁童阴洗液对小鼠的镇痛作用 采用小鼠热板法,先将雌性小鼠在 50℃ 的热板上进行痛阈值测定,然后将痛阈在 30s 内的动物随机分组,分组与用药方法同二甲苯致炎法。于末次给药 30min 后进行实验,以动物出现舔足、踏足、跳越的时间作为疼痛的潜伏期。结果表明,洁童阴大、中剂量组有明显的镇痛效果($P < 0.01$),而小剂量组作用不明显,见表 3。

3.5 洁童阴洗液对豚鼠的止痒作用 参考文献⁽⁵⁾方法,将豚鼠随机分为空白对照组,日舒安组,洁童阴大、中、小剂量组。实验前 1 日剃右后足背的毛,涂药 1 次(0.1ml/100g 体重),于实验当日用砂纸擦伤足背 1cm²,再涂药 1 次,空白对照组涂等量的生理盐水,涂药 10min 后在足背滴 0.01% 磷酸组织胺 0.05ml/只,此后每 3min 依 0.01%、0.02%、0.03%……递增浓度,每次 0.05ml/只,直至出现舔足现象时为止,以出现舔足现象时所给予的磷酸组织胺总量为致痒值。结果表明,洁童阴的大、中剂量组显示出明显的止痒作用,小剂量组未显示出止痒作用,见表 4。

表 4 洁童阴洗液对豚鼠的止痒作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (%)	n	磷酸组织胺总量(mg)
空白对照	—	10	27.60±14.55
日舒安	15	10	219.43±66.80**
洁童阴	100	10	87.87±37.60**
	50	10	50.22±17.04*
	25	10	30.68±22.06

注 与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.6 洁童阴洗液对粘膜的刺激作用 参考文献⁽⁵⁾方法,将家兔随机分为 3 组,每组 4 只,即空白对照组,洁童阴大剂量组(100% V/V)和小剂量组(10% V/V)。在动物的阴道内注入 0.2ml/只药液,空白对照组注入等体积的生理盐水,24h 后处死动物,观察阴道粘膜的红肿情况,并进行病理组织学检查。结果表明,肉眼观察空白对照组和洁童阴洗液两个剂量组动物的阴道粘膜,均未见任何充血、红肿及炎症情况。显微镜观察 空白对照组动物的阴道粘膜由复层鳞状上皮构成,上皮完整,部分上皮可见角化层,固有膜由致密结缔组织构成,血管丰富。洁童阴的两个剂量组与空白对照组相比较,未见明显组织学改变,证明洁童阴洗液对阴道粘膜无刺激作用。

讨 论

阴道炎是小儿妇科的常见病、多发病,因以外阴瘙痒、疼痛、带下增多为特征,属于中医学“阴痒”、“带下”范畴。幼女的生理特点决定了其证型以湿热下注为主,因此,清利下焦湿热毒邪是治疗用药的关键。洁童阴洗液方中苦参具有较强的清热燥湿之功,长于杀湿热所生之虫,用于湿热蕴郁肌肤或湿热下注引起的外阴瘙痒、带下黄稠、腥臭证的首选药,黄柏善达下焦,长于苦燥下焦之湿热,蒲公英既可散痈肿解毒,又可清湿热,凡热毒及湿热诸证均可选用,紫草长于凉血清热解毒。三药偏入下焦,具有加强君药清热化湿之力,并有解毒之功,共为臣药。白鲜皮性寒善行,味苦性燥,既能除湿祛热,又能解毒祛风,生百部外用,取其较强的杀虫作用,两药能清热燥湿,杀虫止痒,共为佐药。洁童阴洗液为坐浴外洗药,药力能直达病所,使用简便、易行,患儿容易接受,对皮肤无不良刺激,是治疗幼女

外阴阴道炎的良好外用中药制剂。

结合临床观察与体外实验结果分析,可以初步认为,洁童阴洗液可有效地抑制细菌,改变局部病理刺激,缓解局部症状;局部用药可以改善病灶血液循环,促进病变皮损的恢复;可有效地止痒、镇痛,减轻局部刺激,有利于病变向愈;能抑制渗出,不仅有直接的治疗作用,还为避免炎症反应的继续刺激及防止继发的局部感染奠定了基础;能调节免疫,增强局部抵抗力,为巩固疗效提供了前提。

参 考 文 献

1. 国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 66.

2. 牛建昭. 现代中西医妇科学. 北京: 中国科学技术出版社, 1996: 218—220.
3. 张 澍. 现代儿科学. 北京: 人民军医出版社, 1998: 1446—1447.
4. 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床前研究指导原则. 1993: 122.
5. 中华人民共和国卫生部药政局. 中药新药研究指南. 1994: 176—177, 179—180, 182.
6. 郑均镛, 王光宝. 药品微生物学及检验技术. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 350—351.
7. 张均田. 现代药理实验方法学. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998: 705—706.

(收稿 2001-11-05 修回 2002-02-28)

加味四逆散抗拉米夫定停药后慢性乙型肝炎复发 12 例

刘 星

拉米夫定是目前治疗慢性反复发作性乙型肝炎的重要药物,但停药后大多数患者病情复发。笔者采用拉米夫定停药后服自拟加味四逆散之法,探索抗复发的新路,取得一定近期疗效,现报道如下。

临床资料 全部观察对象符合如下标准 根据 1995 年北京会议制定的《病毒性肝炎防治方案(试行)》[中西医结合肝病杂志 1996 36(1): 50—53] 确诊为慢性乙肝,并具备 病毒复制指标 HBV-DNA 阳性;ALT 经常波动在正常上限的 3~10 倍。主要症状(指疲乏、纳差、肝区痛和尿黄)反复出现者,用拉米夫定 1 年常规治疗后,经检验证实 ALT 复常、HBV-DNA 转阴(用 PCR 法)、主要症状消失或基本消失。按患者的依从性分为两组 愿意服中药巩固治疗者为治疗组,不愿服中药者为对照组。治疗组 12 例,男 9 例,女 3 例 年龄(30.3±11.6)岁 病程(7.4±5.9)年。对照组 10 例,男 7 例,女 3 例 年龄(32.6±13.2)岁 病程(6.8±6.3)年。

治疗方法 拉米夫定停药后两组即开始如下治疗 治疗组服自拟加味四逆散 柴胡 10g 枳壳 12g 白芍 15g 赤芍 15g 当归 10g 黄芪 15g 丹参 20g 甘草 5g 白花蛇舌草 20g 版纳苦味叶下珠 20g。肝区痛加香附 纳差加鸡内金、砂仁 尿黄加金钱草、白茅根 口燥咽干、舌红苔薄干加女贞子、旱莲草;口苦、舌红苔黄腻加黄芩、桔梗 恶心腹胀,苔白厚腻加陈皮、半夏、茯苓 血脂高加生山楂;ALT 升高加败酱草、金钱草、夏枯草 肝脾肿大或门脉≥1.2cm 者加鳖甲、桃仁、牡蛎。每日 1 剂,每周 4 剂,水煎服。停药汤剂期间每日用叶下珠和白花蛇舌草各 30~40g,煎汤代茶饮。对照组服肝泰乐片 0.1g,每日 3

次 维生素 C 片 0.1g,每日 3 次。两组疗程均 0.5 年。均于服药 3 个月时和疗程结束时,检测炎症活动情况(ALT)、病毒复制情况(HBV-DNA)、记录主要症状情况,以此观察加味四逆散抗复发的效果。

结 果 治疗 3 个月时,治疗组 ALT 均正常,HBV-DNA 阳性 1 例,症状均正常;对照组 ALT 2 例异常,HBV-DNA 阳性 2 例,症状异常 3 例。治疗 6 个月时,治疗组 ALT 异常 4 例,HBV-DNA 阳性 8 例,症状异常 4 例;对照组 ALT 异常 7 例,HBV-DNA 阳性 8 例,症状异常 6 例。

讨 论 拉米夫定能有效抑制病毒复制,促使 HBV-DNA 迅速转阴、肝功能复常、症状消除,而且副反应小,使用方便,确实是目前治疗本病有效的重要药物。停药后大部分患者病情反复。若延长用药时间,又有导致病毒变异或产生耐药的弊端,且药费较贵,一般患者难于坚持长期用药。

中医学认为,本病病因难以根除,病机复杂,治宜清热解毒、疏肝活血、养血滋阴等综合治疗。选疏肝行气、调和肝脾的四逆散加清热解毒药和活血化瘀药为基本方。方中柴胡、枳壳疏肝理气,丹参、赤芍、当归活血化瘀,两组合用,可抗肝纤维化 白花蛇舌草、版纳苦味叶下珠清热解毒,清除余邪,抑制病毒复制 黄芪、当归、白芍、甘草益气养血,增强免疫功能。该方抗 ALT 反弹、阻止症状出现的效果较好,但抑制病毒复制的效果欠理想。长期服汤药,患者难以依从,故采用间歇服的办法。停汤药时沸水泡服叶下珠和白花蛇舌草,既经济又方便。但观察的例数少,时间短,远期疗效有待进一步观察。

(收稿 2001-12-05 修回 2002-03-03)