【药物开发】 ·综 述·

中药抗真菌作用研究进展

王玉连，吴建华*
（海军军医大学附属长海医院皮肤科，上海 200433）

摘要：近年来，由于激素、广谱抗生素等药物不合理应用以及抗肿瘤治疗及器官移植后免疫抑制剂的应用，真菌感染发生率大大增加，对人类健康造成很大的威胁。多种中药单体或复方制剂具有良好抗真菌作用，本文综述近年来国内外中药单体及复方制剂抗真菌作用的研究，为中药治疗真菌感染提供依据。

关键词：真菌；中药单体；中药复方
中图分类号：R932 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)09-0638-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.09.013

Advances on antifungal treatment through Chinese herbal medicine

WANG Yu-lian, WU Jian-hua*
(*Department of Dermatology, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China*)

Abatract: Recently, due to the abuse of hormone, the unresaonable application of broad-spectrum antibiotics, the tumor chemotherapy and the immunosuppressive application after organ transplantation, the probability of fungal infection is increasing, which deeply threats human's health. Chinese herbal monomer or Chinese herbal compound has a good antifungal effect. This review describes the antifungal effects of Chinese herbal monomer and compound, which provides the reference for the treatment of fungal infections by traditional Chinese medicine.

Key words: fungus; Chinese herbal monomer; Chinese herbal compound

近年来，由于激素和抗生素的不合理应用，以及化疗药物与器官移植后免疫抑制剂的广泛使用，真菌感染发生率大大增加。目前临床治疗浅、深部真菌感染的常用抗真菌药物主要有唑类、棘白菌素类、多烯类、烯丙胺类和核苷酸类似物[1-4]。虽然这些抗真菌药物治疗效果较为显著，但多数抗真菌药物存在毒副作用大、抗菌谱窄、治疗周期长、易产生耐药性、治疗后易复发以及存在潜在肝肾损害风险等问题。因此，开拓新的抗真菌思路及开发新型抗真菌药物成为抗真菌治疗中的重要部分。中药具有自然资源丰富、价格低廉以及毒副作用小等特点，因此在某些临床治疗方面有一定的优势。诸多中药单体或复方制剂在抗真菌治疗方面体现出较好的疗效。因此，中药的抗真菌研究为拓宽抗菌谱、降低药物毒性作用、减少耐药菌株的产生及解决临床耐药问题提供了新途径。本文综述国内外中药单体及复方制剂抗真菌作用的研究进展。

1 中药单体抗真菌作用

1.1 紫檀芪

紫檀芪是存在于紫檀、葡萄、蓝莓等植物的酚类化合物（3,5- 二甲氧基 -4'- 羟基二苯乙烯），具有抗肿瘤、镇痛、抗氧化、降血压、降血脂和抗炎等多种生物活性。此外，有研究表明，紫檀芪还具有较强的抗真菌活性。钟罗枫等[5]通过细胞毒性试验

收稿日期：2018-03-17；**修回日期：**2018-07-06
作者简介：王玉连，硕士研究生，研究方向：皮肤外科。
通信作者：吴建华，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：真菌病及色素异常性皮肤病。
基金项目：国家 973 项目子课题(2013CB531602)。

XTT 比色法观察，发现紫檀芪对白念珠菌生物膜有抑制作用，且随着紫檀芪浓度的升高，其对白念珠菌的抑制浓度越强；而低浓度紫檀芪对黏附阶段的白念珠菌生物膜抑制作用较弱，但对成熟期生物膜抑制作用较强。与某些同类化合物对比，紫檀芪具有更强的抗真菌活性。Xu 等[6] 利用体外琼脂稀释测定法检测和证实了 18 种天然及合成的酚类、芪类和黄酮类化合物对植物源性真菌灰霉菌菌株的抗真菌效应，并发现紫檀芪能抑制灰霉菌菌丝体的生长，引起菌丝变形，也能抑制分生孢子的萌发从而发挥其抗菌活性。叶云等[7] 通过基因芯片技术，在基因水平上探索了紫檀芪对酿酒酵母的抑制作用，该研究通过与对照组基因表达谱对比，结果发现，紫檀芪处理后的酿酒酵母基因 *HPS12*、*HPS78* 和 *MDJ1* 等与细胞膜透过性、应激反应等相关的 77 个基因表达上调相关；*MF*(*ALPHA*)2、*GPAL*、*SET3*、*SET4*、*TSC10*、*POL12* 和 *FUR1* 等与细胞增殖、生长、分化相关的 55 个基因表达下调相关。由此推测，这些基因的表达变化可能是紫檀芪发挥抗真菌作用的主要分子基础，为未来探讨紫檀芪抗真菌作用的分子机制提供了依据。

1.2 大蒜素

大蒜素是从大蒜中提取的一种挥发性油状物（二烯丙基三硫化物），是大蒜中的主要生物活性成分，具有一定的降胆固醇、降血压、抗血小板、预防心血管疾病、抗氧化和抗肿瘤等作用。近年来，国内外研究表明，大蒜素还有显著的抗细菌和抗真菌活性。熊延靖等[8] 采用微量液基稀释法测定大蒜素对白念珠菌的最低抑菌浓度 (MIC)，探讨大蒜素在体外对白念珠菌的影响，结果显示，大蒜素对白念珠菌的 MIC 值为 12.5 μg/ml，体外具有能有效抑制白念珠菌的生物活性。此外，笔者采用芽管生成试验观察不同浓度大蒜素对白念珠菌芽管的抑制作用，结果显示，大蒜素可显著抑制白念珠菌芽管的生成，即在白念珠菌生物膜形成的早期阶段发挥抑制效应。白念珠菌生物膜的形成是导致真菌耐药的主要因素之一，也是导致抗真菌治疗失败的重要因素，大蒜素有抑制生物膜形成作用，因此，大蒜素的抗真菌作用及其机制值得进一步研究。

1.3 白鲜碱

白鲜皮为芸香科白鲜属白鲜的根皮，是一种常用中药，具有清热，燥湿，祛风和解毒等功效。白鲜皮提取物白鲜碱具有一定的抗真菌作用。许玲玲等[9] 研究发现，白鲜皮的提取物中白鲜碱含量越高，其抑菌活性越强，故认为白鲜皮提取物的主要抗真菌成分为白鲜碱。谈潘莉等[10] 通过微量液基稀释法、XTT 比色法、实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (qRT-PCR) 技术探讨白鲜皮提取物白鲜碱体外抗白念珠菌生物膜作用及作用机制，结果显示，白鲜碱对白念珠菌生物膜有明显的抑制作用，白鲜碱对白念珠菌的 MIC 值为 128 μg/ml，抑制白念珠菌生物膜 50% 和 80% 细胞活性的浓度分别为 256 μg/ml 和 512 μg/ml。此外，该研究还发现，不同浓度的白鲜碱对白念珠菌细胞黏附均有显著的抑制作用，白鲜碱作用后白念珠菌 *ALS3*、*HWP1* 基因表达下调，其机制可能通过抑制 *ALS3*、*HWP1* 等相关基因的表达，从而抑制与白念珠菌形态转换、黏附、生物被膜形成等相关的 Ras/cAMP 信号通路的功能。

1.4 雷公藤

雷公藤是中国特有的中草药，它的多种制剂广泛用于治疗自身免疫和炎症性疾病，具有调节免疫、抗肿瘤、改善微循环和抗炎等作用。Chen 等[11] 参照美国临床实验室标准化委员会 (NCCLS) 方法，检测雷公藤根和茎的 5 种乙醇提取物中 2 种黄烷酮类化合物对新型隐球菌的抗菌活性，结果显示，较低浓度的雷公藤提取物对新型隐球菌即显示较强的抑制作用，其 IC_{50} 值分别为 2.95 μg/ml 和 1.06 μg/ml，其抗真菌机制仍在进一步研究中。

1.5 土槿乙酸

土槿乙酸是从土槿皮中分离得到的新型二萜化合物，土槿乙酸衍生物及其组合物具有抗肿瘤、抗病毒及抗真菌活性。刘丽英等[12] 采用微量液体稀释

法检测土槿乙酸 B（PLAB）的体外抗白念珠菌、新生隐球菌、絮状表皮癣菌活性，结果显示，PLAB 对白念珠菌、新型隐球菌、絮状表皮癣菌这三株菌株具有显著抗真菌活性，其 50% 最低抑菌浓度（MIC_{50}）分别为 16、32、16 μg/ml，并通过高效液相色谱法进一步考察了不同浓度 PLAB 对白念珠菌细胞膜中麦角甾醇生物合成的影响，经 PLAB 处理后白念珠菌细胞膜中麦角甾醇含量明显下降，且麦角甾醇含量变化呈明显的剂量依赖性。提示，PLAB 的抗白念珠菌活性可能与抑制白念珠菌细胞膜麦角甾醇的合成有关。

1.6 间苯三酚

药用植物香鳞毛蕨可用于治疗各种炎症性皮肤病和关节炎。陈文浩等[13]探索了香鳞毛蕨的提取物间苯三酚类化合物的抗真菌活性，结果发现，从香鳞毛蕨中分离得到一对间苯三酚类同分异构体异黄绵马酸 PB-1、黄绵马酸 PB-2 对红色毛癣菌的 MIC 分别为 13.33 μg/ml 和 1.875 μg/ml，对石膏样小孢子菌的 MIC 分别为 10 μg/ml 和 1.325 μg/ml。提示，这两种化合物对红色毛癣菌和石膏样小孢子菌均有较好的抑制作用。

1.7 柠檬醛、肉桂醛和丁香酚

柠檬醛、肉桂醛和丁香酚等分别是香茅、肉桂、丁香等中药的单体，对白念珠菌具有良好的抑制作用。王贵强等[14]通过扫描电镜观察柠檬醛、肉桂醛、丁香酚对耐药白念珠菌超微结构的影响，探讨其对白念珠菌的抗菌效果，结果显示，柠檬醛组菌体扁平，菌体表面粗糙、凹陷，表面可见空洞；肉桂醛组菌体损伤显著，菌体变形、残缺，可见菌体碎片；丁香酚组菌体表面粗糙，但未出现明显变形及损伤。通过气相色谱 - 质谱联用仪（GC/MS）检测这 3 种中药提取物对耐药白念珠菌细胞膜甾醇成分的影响，结果显示，经过柠檬醛、肉桂醛、丁香酚处理后的耐药白念珠菌，麦角甾醇含量分别为对照组的 9.19%、33.49%和 74.36%，其中柠檬醛和肉桂醛组耐药白念珠菌细胞膜中麦角甾醇含量明显减少，而丁香酚作用效果不明显。提示，柠檬醛、肉桂醛可能通过抑制白念珠菌麦角甾醇的合成，导致细胞膜完整性被破坏，从而达到杀菌或抑菌作用。

2 中药复方制剂抗真菌作用

2.1 中药复方制剂的体外抗真菌作用

在某些药理或临床研究中，单味中药或中药的单一成分并无明显的抗真菌活性，或抗菌效力较弱，但复方制剂却呈现一定疗效。不同药物或其提取物相互配伍作用较单用抑菌效果明显。刘涛峰等[15]观察苦参、土槿皮、黄柏、百部、黄连、虎杖、黄芩、大黄、藿香和五倍子不同单味中药及其混合水煎剂的体外抗念珠菌作用，参照 CLSI 微量液基稀释法 M27-A 方案测定不同单味中药及中药混合水煎剂对不同的念珠菌标准菌株的 MIC，结果显示，中药混合水煎剂对 5 种标准菌株的 MIC 最低，均≤ 0.031 25 g/ml，提示，中药混合水煎剂对念珠菌的抑制作用明显优于单味中药。王刚生等[16]采用试管药基法评估中药提取复合物（桂皮油、藿香油）对致病性念珠菌（白念珠菌、热带念珠菌、克柔氏念珠菌）、曲霉菌（烟曲霉、黄曲霉）的体外抗菌活性，结果显示，中药提取复合物作用于各菌株的 MIC 范围分别为：白念珠菌 0.03 ～ 0.52 mg/ml、热带念珠菌 0.06 ～ 1.03 mg/ml、克柔氏念珠菌 0.06 ～ 0.52 mg/ml、烟曲霉 0.06 ～ 0.52 mg/ml、黄曲霉 0.13 ～ 0.52 mg/ml，提示，中药提取复合物对致病性念珠菌（白念珠菌、热带念珠菌、克柔氏念珠菌）及曲霉（烟曲霉、黄曲霉）体外均有显著的抗菌活性，该研究为中药治疗侵袭性真菌病提供理论依据。

2.2 中药复方制剂在临床中的应用

足癣作为一种短期内复发率较高的浅部皮肤真菌感染性疾病，是由皮肤癣菌在足部引起的感染性皮肤病。胡瑾瑾等[17]对单用盐酸特比奈芬乳膏及联合土槿皮黄柏汤（成分：土槿皮 30 g，白癣皮 30 g、苦楝皮 30 g，地肤子 30 g，蛇床子 30 g，黄柏 30 g，黄连 30 g，枯矾 30 g，苦参 30 g，百部 30 g）外用治疗水疱型足癣进行了比较。结果显示，盐酸特比奈

芬乳膏联合土槿皮黄柏汤组总有效率为 87.69%，明显高于单用盐酸特比奈芬乳膏组（78.18%）。联合用药可减少不良反应的发生率，并可降低疾病的复发率，具有临床应用价值。

外阴阴道白念珠菌病是由不同念珠菌所致的外阴阴道皮肤和黏膜感染性疾病，具有发病率较高，容易反复等特点，临床常表现为外阴瘙痒、灼痛、白带增多等。马晓霞等[18]对比参菊洗剂（苦参 30 g，地肤子 15 g，蛇床子 15 g，白鲜皮 15 g，紫花地丁 30 g，野菊花 30 g，黄柏 15 g，赤芍药 15 g，土茯苓 30 g，淫羊藿 15 g 和当归 15 g）与洁尔阴洗液治疗阴道白念珠菌感染的临床研究，纳入 140 例患者，结果显示，参菊洗剂治疗组总有效率与治愈率分别为 92.86% 与 40.00%，均明显高于洁尔阴洗液组的 74.29% 和 28.57%，组间差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。由于外阴阴道白念珠菌病易复发，临床治疗通常选用抗真菌栓剂，该药短期治疗效果尚可，但长期应用易导致局部菌群失调，破坏局部微环境而导致治疗失败。参菊洗剂具有清热利湿、解毒止痒、消炎抗菌的作用。现代药理学研究表明，苦参、蛇床子、黄柏、地肤子、白鲜皮等提取物均有抑制真菌活性作用。因此，参菊洗剂对治疗外阴阴道白念珠菌病具有一定的临床优势。

3　中药联合抗真菌药物的协同作用

目前，由于受新型抗真菌药物的研发周期较长，部分药物价格高昂，不良反应较大等现状的束缚，越来越多的抗真菌增效剂进入临床，该类药物可弥补抗真菌药物疗效的短板，部分药物还可降低其不良反应与耐药率。越来越多的证据表明，含中草药成分的增效剂联合抗真菌药物用于临床治疗，疗效优于单药治疗，成为抗真菌治疗的一种新的选择。

罗劲等[19]采用棋盘式微量液基稀释法测定柠檬醛与两性霉素 B 单用及联用对 7 株临床分离两性霉素 B 耐药烟曲霉的 MIC，评估其抗菌效应。结果显示，柠檬醛与两性霉素 B 联合可增加耐药菌株对两性霉素 B 的敏感性，使所有受试菌株的 MIC 均≤ 1 μg/ml。因此，柠檬醛对两性霉素 B 具有协同抗耐药烟曲霉作用。李冰等[20]通过对生物膜半定量发现，黄芩素可以破坏烟曲霉生物被膜胞外基质，且黄芩素与两性霉素 B 合用组中烟曲霉生物被膜胞外基质浓度显著低于黄芩素组（$P < 0.05$）。该研究通过胞外基质染色法荧光显微镜下观察生物被膜形态，发现黄芩素组菌丝密集交叉，但菌丝细长、光滑，无明显胞外基质；黄芩素与两性霉素 B 合用组菌丝明显减少，无明显胞外基质，因此，黄芩素可增加两性霉素 B 对烟曲霉菌丝的渗透作用。另外，董怀怀等[21]采用棋盘式微量稀释法检测芒果苷协同氟康唑对 22 株耐药白念珠菌的 MIC，结果表明，芒果苷联合氟康唑可产生协同抗耐药白念珠菌效应，并进一步通过 qRT-PCR 技术探索芒果苷协同氟康唑抗耐药白念珠菌作用机制，结果显示，联用时耐药基因 *CDR1* 的表达水平明显降低，因此，芒果苷可能通过影响白念珠菌的耐药基因 *CDR1* 发挥协同抗耐药白念珠菌效应。

两性霉素 B、氟胞嘧啶及大部分唑类药物在抗真菌治疗中具有重要作用。然而，由于广泛使用，其耐药率大大增加，且部分药物存在肝肾损伤的潜在风险。中药作为抗真菌药物的有效补充，可产生协同作用，增加抗真菌药物的疗效，产生协同作用，此外，对于减轻其治疗的毒副作用及不良反应、降低耐药率，也有独到的作用。

4　结语及展望

抗真菌的治疗一直是困扰临床的较为突出的问题。尤其是面对某些免疫缺陷患者，恶性肿瘤、血液系统疾病等具有长期免疫抑制剂治疗需求的患者，以及长期使用抗生素的患者，其治疗难度大，治疗成本高，预后较差。目前抗真菌药物虽然种类较多，很多新型抗真菌药物的研制为临床提供了更多的选择，然而由于适应证把握的欠缺、耐药问题、高昂的治疗费用以及相关毒副作用，西药在抗真菌治疗方面仍然存在诸多缺陷。

越来越多的研究表明，中药在抗真菌方面，不

管是单味药物、中药的有效成分、还是复方制剂，均具有独到的疗效。我国具有丰富的中药资源，可为中药抗真菌提供物质支持。现已发现，具有抗真菌作用的中药多达300多种。例如，对于临床较为常见的白念珠菌感染，中药显示出较为明确的疗效。另一方面，由于中药成分较为复杂，大部分有效成分的作用机制的阐述仍不甚明确，抗菌谱的专属性差、抑菌杀菌效率低、作用不够突出等一系列缺点，中药抗真菌依然面临巨大的挑战。因此，建立完善的中药抗真菌的体外或动物模型，中药有效成分抗真菌的临床数据库，提取更多的具有明确临床治疗价值的中药单体，成为中药抗真菌治疗未来努力的方向。综上所述，中药作为抗真菌领域的新途径，具有其独到的优势，既可作为现有主流抗真菌西药的有效补充，也可进行单独的抗真菌治疗。但目前其仍然面临一定的挑战。

参考文献：

[1] Bhattacharyya A, Krishnan S, Saha V, *et al*. Microbiology, infection control and infection related outcome in pediatric patients in an oncology center in eastern India: experience from Tata medical center, Kolkata[J]. Indian J Cancer, 2014, 51(4): 415-417.

[2] Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar JM, *et al*. Candida albicans and cancer: can this yeast induce cancer development or progression?[J]. Crit Rev Microbiol, 2016, 42(2): 181-193.

[3] Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings[J]. Clin Microbiol Rev, 2011, 24(1): 141-173.

[4] Toner L, Papa N, Aliyu S H, *et al*. Candida growth in urine cultures: a contemporary analysis of species and antifungal susceptibility profiles[J]. QJM, 2015, 109(5): 325-329.

[5] 钟罗枫, 王文丽, 陈慧芝, 等. 紫檀芪对白色念珠菌生物膜的体外抑制作用[J]. 广东药学院学报, 2013, 29(3): 305-309.

[6] Xu D, Deng Y, Han T, *et al*. *In vitro* and *in vivo* effectiveness of phenolic compounds for the control of postharvest gray mold of table grapes[J]. Postharvest Biol Tec, 2018, 139(1): 106-114.

[7] 叶云, 付军鹏, 李祎予, 等. 紫檀芪处理对酿酒酵母基因组表达变化的影响[J]. 江苏农业科学, 2017, 45(5): 44-45.

[8] 熊延靖, 董群. 大蒜素对体外白色念珠菌生物活性影响的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(11): 1233-1238.

[9] 许玲玲, 杨晓东, 李群力, 等. 白鲜皮提取物抑制皮肤癣菌活性研究[J]. 现代中药研究与实践, 2014(1): 31-34.

[10] 谈潘莉, 曹毅, 夏永良. 白鲜皮提取物体外抗白念珠菌生物膜作用及相关基因的研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1089-1092.

[11] Chen Y, Zhao J, Qiu Y, *et al*. Prenylated flavonoids from the stems and roots of *Tripterygium wilfordii*[J]. Fitoterapia, 2017, 119(1): 64-68

[12] 刘丽英, 陈虹, 高默杰. 土槿乙酸 B 体外抗真菌活性及对白色念珠菌麦角甾醇生物合成的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(2): 85-88.

[13] 陈文浩, 宋国强, 贾小舟, 等. 香鳞毛蕨中 1 对间苯三酚类同分异构体的分离与抗真菌活性研究[J]. 中草药, 2017, 48(3): 433-436.

[14] 王贵强, 孙莎莎, 范开, 等. 柠檬醛、肉桂醛、丁香酚抑制耐氟康唑白色念珠菌机理的试验[J]. 中国兽医杂志, 2013, 49(1):69-71.

[15] 刘涛峰, 郑玉荣, 刘小平, 等. 10 种中药水煎剂对念珠菌的体外抑菌作用[J]. 安徽中医学院学报, 2012, 31(4): 72-74.

[16] 王刚生, 邓洁华. 中药提取组合物(胶囊)对念珠菌及曲霉的体外抗菌实验[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 884-885.

[17] 胡瑾瑾, 李红文. 水疱型脚癣的中西医结合治疗与盐酸特比奈芬搽剂治疗效果对比[J]. 医药前沿, 2015, 5(14): 63-64.

[18] 马晓霞, 杜敏, 冯丽萍. 参菊洗剂治疗外阴阴道假丝酵母菌病的临床研究[J]. 河北中医, 2016, 38(8): 1147-1150.

[19] 罗劲, 陈一强, 孔晋亮, 等. 柠檬醛联合两性霉素 B 对耐药烟曲霉的体外作用[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(4): 529-532.

[20] 李冰, 陈一强, 孔晋亮, 等. 黄芩素联合两性霉素 B 对烟曲霉菌生物被膜的体外作用[J]. 山东医药, 2016, 56(4): 5-7.

[21] 董怀怀, 王元花, 廖泽彬, 等. 芒果苷协同氟康唑抗耐药白念珠菌作用研究[J]. 中国真菌学杂志, 2017, 12(2): 78-82, 85.

（责任编辑：雷　玲）