



## 中药抗白念珠菌研究新进展

汪天明<sup>1,2,3</sup>, 马克龙<sup>1,2,3</sup>, 吴大强<sup>1,2,3</sup>, 邵菁<sup>1,2,3</sup>, 汪长中<sup>1,2,3\*</sup>

1 安徽中医药大学中西医结合学院, 生命科学学院, 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

3 安徽中医药大学中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012

汪天明, 马克龙, 吴大强, 邵菁, 汪长中. 中药抗白念珠菌研究新进展. 微生物学报, 2022, 62(11): 4273–4286.

Wang Tianming, Ma Kelong, Wu Daqiang, Shao Jing, Wang Changzhong. Chinese medicine against *Candida albicans*. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(11): 4273–4286.

**摘要:** 以白念珠菌为主的真菌感染近年来呈上升态势, 氟康唑等一线抗真菌药物因长期应用导致耐药菌株不断出现, 中药在抗真菌感染方面具有独特的优势。本课题组在多项国家与省级课题资助下, 对中药的体内外抗真菌作用及机制进行了较系统深入的研究, 现结合课题组自身与国内外在中药抗真菌感染领域的最新研究成果, 对中药抗真菌(主要是白念珠菌)近 5 年的研究进展进行综述。

**关键词:** 中药; 白念珠菌; 黏附; 形态转换; 生物膜; 水解酶; 感染

**基金项目:** 国家自然科学基金(81774034, 81573725); 安徽省重点研究与开发计划(202104a07020020); 安徽省自然科学基金(1908085MH291); 安徽省教育厅重点项目(KJ2021A0590)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81774034, 81573725), by the Key Research and Development Projects of Anhui Province (202104a07020020), by the Natural Science Foundation of Anhui Province (1908085MH291) and by the Key Scientific Research Projects of Anhui Provincial Department of Education (KJ2021A0590)

\*Corresponding author. E-mail: ahwcz63@sina.com

Received: 6 March 2022; Revised: 25 April 2022; Published online: 12 June 2022

# Chinese medicine against *Candida albicans*

WANG Tianming<sup>1,2,3</sup>, MA Kelong<sup>1,2,3</sup>, WU Daqiang<sup>1,2,3</sup>, SHAO Jing<sup>1,2,3</sup>,  
WANG Changzhong<sup>1,2,3\*</sup>

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

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

3 Anhui Province Key Laboratory of Chinese Medicinal Formula, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, Anhui, China

**Abstract:** Fungal infections (mycoses) have been on the rise and fungal pathogens have gradually developed drug resistance amid the long-term use of conventional antifungal drugs such as fluconazole. Chinese medicine is superior in anti-fungal infection. Our research group has been carrying out systematic and in-depth research on the *in vivo* and *in vitro* effects and mechanisms of antifungal Chinese medicine with the support of a number of national and provincial projects. Therefore, on the basis of the latest research outcomes in Chinese medicine's anti-fungal infection of our research group and others in China and abroad, we summarize the research on Chinese medicine combating fungi (mainly *Candida albicans*) in the past five years.

**Keywords:** Chinese medicine; *Candida albicans*; adhesion; dimorphic switch; biofilms; hydrolytic enzymes; infection

近年来, 在院内感染(nosocomial infection)中, 真菌感染的发生率不断升高, 其中由白念珠菌所引发的感染远高于其他真菌所引发的感染<sup>[1]</sup>。在生物漫长的进化过程中, 白念珠菌通过与宿主相互作用以共生方式(commensalism)定植于体表或体内, 一般情况下不会引起宿主感染, 但当机体出现免疫力低下或菌群失调等特定状况时, 可引发机会性感染<sup>[2]</sup>。由于多数白念珠菌菌株对长期使用的氟康唑等一线抗真菌药已经产生了耐药性, 加之新药研发周期较长, 因此, 药物研发人员将新抗真菌药研发渠道拓宽至中药和天然药物, 尤其是中药。中药因种类繁多、毒副作用小、价格低廉, 尤其是对宿主具有整体调节作用等特点而受到药物研发者的青睐。实际上, 很多中药具有丰富的药理作用, 发挥着不同的临床用途, 对其潜在的抗真菌作用的研究将会进一步拓宽其临床应用

前景, 其抗真菌作用及不同于传统抗真菌药物作用的新机制更是引人关注<sup>[3]</sup>。

## 1 中药体外抗白念珠菌作用研究

传统抗真菌药物的靶点集中在菌体上, 如棘白菌素通过抑制  $\beta$ -1,3-葡聚糖合成酶而干扰细胞壁葡聚糖的合成, 氟康唑等唑类抑制细胞膜上麦角甾醇的合成通路, 两性霉素 B 与细胞膜上麦角甾醇结合并形成“孔道”, 5-氟胞嘧啶抑制 DNA 的合成<sup>[4]</sup>。通过对这些菌体结构或组分的干预, 药物产生抑制甚至杀灭真菌的作用, 从而用于临床真菌感染的治疗。但真菌毕竟是真核生物, 与同是真核高等生物的人类细胞在很多方面具有保守性。因此, 目前的抗真菌药物都显示出不同程度的毒副作用, 例如肝肾毒性等。

真菌感染是真菌与宿主互作的结果。就真

菌而言, 其对宿主的影响主要通过其毒力因子来实现。白念珠菌毒力因子主要包括黏附素、二相性转化、生物膜、胞外水解酶、侵袭素以及近年来发现的 candidalysin 毒素等<sup>[5-6]</sup>。从治疗策略来看, 药物即便不能完全抑制或杀死白念珠菌, 但如果能减弱其毒力因子则亦能缓解感染对宿主带来的损伤。中药对这些毒力因子的干预作用使得这些药物有可能进一步开发为基于白念珠菌毒力因子的新型抗真菌潜在药物, 而此类药物并非直接抑制或杀死真菌, 一

般较少产生选择压力, 因而不会像西药那样容易诱导真菌产生耐药性(表 1)。

### 1.1 抗白念珠菌黏附

黏附(adhesion)是病原体感染的初始环节, 通过黏附作用病原体得以定植于宿主并产生进一步的损伤作用<sup>[7-8]</sup>。小檗碱(berberine)是中药黄连、黄柏的主要成分, 具有抗菌消炎、抗动脉粥样硬化、抗糖尿病、抗非酒精性脂肪肝等作用<sup>[9]</sup>。研究表明, 小檗碱对白念珠菌也有一定的抑制作用<sup>[10]</sup>。另外还观察到, 在白念珠菌

表 1 中药对白念珠菌毒力因子的作用

Table 1 The effects of Chinese medicine on virulence factors of *Candida albicans*

Drugs	Original functions	<i>Candida albicans</i> virulence factors targeted	Possible mechanism against <i>C. albicans</i> virulence factors
Berberine	Treatment of infection, diabetes, atherosclerosis, etc.	Adhesion, dimorphic switch	Down-regulation of <i>ECE1</i> , <i>FKS1</i> , <i>FKS2</i> genes
Allicin	Treatment of bacterial infection, tumors, etc.	Dimorphic switch	Down-regulation of <i>HWPI</i> , <i>ALS1</i> , <i>EFG1</i> , <i>PDE2</i> genes
Gomisin M1	Scavenging free radicals, anti-HIV, etc.	Dimorphic switch	Down-regulation of <i>RASI</i> , <i>CDC35</i> , <i>EFG1</i> , <i>ECE1</i> genes
Sodium houttuynonate	Antimicrobial, anti-inflammatory and cardiovascular protective effects	Biofilm formation	Cell wall remodeling
Loureirin A	Treatment of blood stasis syndrome, trauma, gynecopathy, allergic dermatitis, etc.	Biofilm formation	Down-regulation of <i>HWPI</i> , <i>IFF4</i> , <i>EAP1</i> , <i>ECE1</i> , <i>RASI</i> , <i>GPRI</i> , <i>CYRI</i> , <i>EFG1</i> , <i>CEK1</i> , <i>CPHI</i> , <i>UME6</i> , and <i>PGA10</i> genes
Dioscin	Anti-tumor, anti-viral, anti-inflammatory effect, etc.	Biofilm formation	Not yet clarified
Sanguinarine	Antitumor, antibacterial, anti-inflammatory, anti-angiogenesis, etc.	Biofilm formation	Suppression of cAMP pathway
Chloroform extract of LongdanXiegan decoction	Antiviral, antifungal, antibacterial effects, etc.	Dimorphic switch, hydrolytic enzymes	Down-regulation of <i>SSA1</i> , <i>SUN41</i> , <i>HWPI</i> , <i>UME6</i> , <i>ECE1</i> , <i>SAPs</i> , <i>PLB1</i> , <i>LIP3</i> , <i>LIP4</i> , <i>LIP6</i> genes
N-butanol extract of <i>Pulsatilla</i> decoction	Treatment of dysentery, VVC, etc.	Adhesion, dimorphic switch, hydrolytic enzyme	Inhibition of pH pathway, and down-regulation of <i>SSA1</i> , <i>SUN41</i> , <i>HWPI</i> , <i>UME6</i> , <i>ECE1</i> genes
N-butanol extract of <i>Phellinus igniarius</i>	Anti-inflammatory, antioxidant, reducing blood sugar, etc.	Biofilm formation	Down-regulation of <i>ALS1</i> and <i>HWPI</i> genes
Extract of <i>Sophorae Flavescentis</i> Radix— <i>Cnidii Fructus</i> couplet medicines	Treatment of VVC	Biofilm formation	Down-regulation of <i>ALS1</i> , <i>ASL3</i> , and <i>HWPI</i> genes and inducing apoptosis of <i>C. albicans</i> cells

黏附阴道上皮细胞过程中,经小檗碱干预,与黏附相关的基因或蛋白的表达以及炎症因子释放水平等均发生了显著的下调,提示小檗碱具有开发为通过抑制白念珠菌黏附阴道上皮细胞进而治疗外阴阴道念珠菌病药物的潜力<sup>[11]</sup>。

药物的作用会受到诸如 pH 值等因素的影响。女性阴道 pH 值为 4.0–4.5,考虑药物在此酸性 pH 范围内抑制菌体对阴道上皮细胞的黏附更具有临床意义。白头翁汤是由白头翁、黄柏、黄连、秦皮 4 味中药组成的中医经方,汪云霞等研究了白头翁汤正丁醇提取物(主要成分是小檗碱、白头翁皂苷 B4 和秦皮甲素等)对酸性 pH 条件下白念珠菌黏附的影响。从四氮唑盐 XTT 实验所反映的菌体代谢活性、细胞表面疏水性(cell surface hydrophobicity, CSH)以及 pH 信号通路相关基因表达等角度证实,白头翁汤正丁醇提取物对拟阴道的酸性 pH 条件下白念珠菌的黏附具有抑制作用<sup>[12]</sup>。

白念珠菌的黏附作用与细胞壁表面的黏附素(adhesin)有关。*ALS* 家族基因与 *HWP*、*IFP* 及 *HYR* 基因编码的产物均具有黏附功能,但 *Als1* 与 *Als3* 是目前认为功能最强且研究最多的黏附素<sup>[13–15]</sup>。中药通过干预上述黏附相关基因和黏附素的表达进而影响菌体对宿主黏附作用的分子机制尚不多见。

## 1.2 抗白念珠菌形态转换

白念珠菌是酵母-菌丝二相性(dimorphic)真菌。二相性转换(dimorphic switch),尤其是酵母相向菌丝相的转换被认为是白念珠菌重要的毒力因子。通过顶端极性生长,白念珠菌实现由酵母相向菌丝相的转换,菌丝相更能促进白念珠菌对宿主组织的侵袭,同时协助白念珠菌逃逸巨噬细胞的吞噬,而且新近发现的白念珠菌毒素 candidalysin 也是由菌丝相所分泌<sup>[16–18]</sup>。

大蒜主要成分大蒜素能下调白念珠菌菌丝

相关基因 *HWPI*、*ALSI*、*EFG1*、*PDE2* 的表达水平<sup>[19]</sup>;从五味子科植物中提取的木脂素类成分 gomisin M1 虽然自身无明显抗真菌作用,但能协同氟康唑显著下调菌丝相关基因 *RASI*、*CDC35*、*EFG1*、*ECE1* 的表达<sup>[20]</sup>。小檗碱不仅能下调菌丝特异性基因 *ECE1* 的表达,同时还能下调  $\beta$ -葡聚糖合成酶相关基因 *FKS1* 与 *FKS2* 的表达,损伤菌丝相细胞壁结构并促使  $\beta$ -葡聚糖暴露,从而破坏菌丝相细胞壁的完整性<sup>[21]</sup>。临床上常用于治疗外阴阴道念珠菌病的龙胆泻肝汤的氯仿提取物体外实验证实也能下调菌丝相关基因 *SSAI*、*SUN41*、*HWPI*、*UME6* 和 *ECE1* 的表达<sup>[22]</sup>。上述药物皆可以通过影响菌丝形成相关基因的表达而抑制白念珠菌由酵母相向菌丝相的转换。

白念珠菌由酵母相向菌丝相的转换涉及复杂的信号通路的调控。*Cek-MAPK* 通路、*cAMP-PKA* 通路、pH 通路、*Hog MAPK* 通路以及 *Tup1* 介导的负调控通路等均参与了菌丝形成的调控。温度、pH、血清、气体等条件的变化以及药物的干预会通过上述不同信号通路影响着菌丝的生长发育<sup>[23]</sup>。鉴于菌丝在白念珠菌众多毒力因子中的突出作用,学者们认为可以基于菌丝研发抗真菌的药物,但目前尚未见到包括中药在内的药物以菌丝为靶点在临床上用于抗真菌感染<sup>[24]</sup>。

## 1.3 抗白念珠菌生物膜形成

生物膜(biofilms)是由菌体及其所分泌的基质(matrix)共同形成的聚合物,因生物膜内菌体代谢缓慢、基质阻滞、外排泵及生物膜相关基因表达等因素的影响,生物膜状态下的菌体比其浮游(planktonic)状态下显示出更强的耐药性。白念珠菌在生物膜状态下比其浮游状态下的耐药性增加 1 000 倍以上<sup>[25]</sup>。临床上,白念珠菌生物膜多见于静脉导管等体内留置的导管

上, 其临床治疗非常棘手。

鱼腥草为三白草科蕺菜属植物, 具有清热解毒、消痈排脓、利尿通淋等功效<sup>[26]</sup>。鱼腥草素钠(sodium houttuifonate)是鱼腥草主要有效成分鱼腥草素和亚硫酸氢钠加成物。研究发现, 鱼腥草素钠对白念珠菌生物膜不仅有抑制作用, 同时还能诱导白念珠菌细胞壁重构和葡聚糖暴露, 而细胞壁重构和葡聚糖暴露既是菌体结构损伤的表现, 同时, 若发生在体内的话, 暴露的葡聚糖也会作为病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)通过与宿主免疫细胞相互作用而触发抗真菌的固有免疫应答<sup>[27]</sup>。

龙血竭在临床上用于治疗心脑血管疾病、痔疮、月经不调、外伤出血及糖尿病并发症等疾病<sup>[28]</sup>, 龙血素 A (loureirin A)是其成分。研究发现, 龙血素 A 对白念珠菌生物膜有显著抑制作用。5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的龙血素 A 对生物膜形成中细胞活性可抑制 37%; 在生物膜成熟后, 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时可抑制 26%细胞的活性, 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时则进一步抑制 44%细胞的活性。更重要的是, 龙血素 A 的抗白念珠菌生物膜的作用并不是通过其抗真菌作用所发挥的, 因为龙血素 A 对浮游白念珠菌 MIC>80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 该浓度高于其抗生物膜的浓度。生物膜的形成离不开黏附和作为重要支架的菌丝参与, 分析认为, 龙血素 A 的抗生物膜作用可能与其抗黏附、抗菌丝形成以及下调相关基因表达有关<sup>[29]</sup>。

薯蓣皂苷(dioscin)分离自薯蓣属中药, 除了已经报道的抗肿瘤、抗病毒、抗高尿酸血症等作用外<sup>[30]</sup>, 还发现其具有抗白念珠菌生物膜的功能。1–4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的薯蓣皂苷虽然对成熟生物膜的抑制作用不足 30%, 但却能抑制生物膜形成过程中 10%–80%的细胞活性<sup>[31]</sup>。不过, 其抗生物膜的作用机制尚未阐明。

桑黄为多孔菌科真菌火木层孔菌的子实体, 现代研究表明其具有抗炎、抗氧化、降血糖、保肝、抗肿瘤、免疫调节等多种功效<sup>[32]</sup>。进一步研究发现, 桑黄提取物对白念珠菌生物膜形成、膜内细胞活性以及生物膜相关基因的表达均有一定程度的抑制作用<sup>[33]</sup>。另外, 苦参-蛇床子药对提取物与白头翁汤正丁醇提取物也具有抗白念珠菌生物膜作用, 进一步发现, 该作用与诱导生物膜状态下的白念珠菌细胞发生凋亡有关<sup>[34–35]</sup>。

血根碱(sanguinarine)是罂粟科植物的一种生物碱, 也具有抗白念珠菌生物膜作用。0.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的血根碱对生物膜形成的抑制达 26.9%, 1.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时的抑制作用达 72.9%。并且血根碱对成熟生物膜也显示出干预作用, 0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的血根碱能破坏 23.3%生物膜, 3.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时则能破坏 68.3%, 其作用机制可能与抑制生物膜形成相关的 cAMP 信号通路有关<sup>[36]</sup>。

生物膜不是菌体大量增殖所形成的简单堆积, 而是一个复杂的有机体。就白念珠菌生物膜而言, 其生物膜内的菌体既有酵母相, 也有菌丝相, 另外含有大量的基质, 而且基质包含多糖、蛋白、脂质等多种组分, 且生物膜内的菌体表现出明显的异质性。一旦生物膜成熟, 药物很难将其清除, 因此, 若想干预生物膜, 重点须放在初始阶段, 即尽量控制菌体对附着面的黏附。虽然从控制生物膜感染的角度, 已有学者建议研发靶向生物膜的药物, 但实践中尚未见到真正的靶向生物膜的药物, 毕竟一种药物如果只含某种单一成分的话, 既要针对菌体, 又要针对成分复杂的基质, 的确很难两全其美。故目前抗真菌西药中, 未见明确的抗白念珠菌生物膜的药物问世, 而对中药抗白念珠菌生物膜作用的研究正在进行中。最佳的方案应该是中西药联合治疗, 多管齐下, 这样一方

面抑制菌体，一方面控制基质的产生或降解已形成的基质。

#### 1.4 抗白念珠菌胞外水解酶

白念珠菌胞外水解酶(hydrolytic enzymes)是促进菌体侵袭宿主的重要毒力因子，主要包括天冬氨酸蛋白酶(secreted aspartyl proteinases, SAP)、磷脂酶(phospholipases, PL)和脂肪酶(lipases, Lip)等。SAP 能水解多种宿主蛋白，如角蛋白、胶原蛋白和波形蛋白等细胞外基质蛋白以及细胞间黏连蛋白等，从而破坏宿主的防御机制，有助于白念珠菌对宿主组织的侵袭；PL 水解细胞膜中的磷脂，引起宿主细胞膜的通透性增高，菌体透过受损的细胞膜侵入宿主细胞；Lip 则催化甘油三酯的水解和合成<sup>[37]</sup>。濮燕屏等首先从 15 株分离自外阴阴道念珠菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)的临床株中筛选出 SAP、PL 和 Lip 阳性菌株，再分别通过牛奶平板法、蛋黄平板法和吐温-80 平板法检测龙胆泻肝汤氯仿提取物干预后菌落沉淀圈大小以

及相关基因表达量的改变，证实该提取物能一定程度抑制上述胞外水解酶活性<sup>[38]</sup>。另有研究发现，丁香酚的衍生物以及菊科植物 *Thymophylla pentachaeta* 的提取物也能通过影响上述胞外水解酶活性而发挥抗白念珠菌的作用<sup>[39-40]</sup>。

上述研究提示，中药或天然药物可以通过干预白念珠菌相关毒力因子治疗由白念珠菌感染引起的相关疾病。

## 2 中药抗体内白念珠菌感染作用研究

在临床上，除了少数免疫力极度低下的患者可发生血液或深部器官的念珠菌感染且死亡率较高外，更常见的是白念珠菌引发阴道、口腔、肠道等部位黏膜感染<sup>[41]</sup>。客观地说，中药在体内应用虽然也有一定的直接抗真菌作用，但此类作用要稍逊于唑类、棘白菌素等传统抗真菌药，而中药的长处主要表现在对宿主整体的调控上，尤其是对固有免疫的调控，从而调动机体的免疫力以克服真菌的感染<sup>[42]</sup> (表 2)。

表 2 中药对白念珠菌相关性疾病的作用

Table 2 The effects of Chinese medicine on *C. albicans* related diseases

Diseases	Drugs	Mechanisms
Vulvovaginal candidiasis (VVC)	<i>Pulsatilla</i> decoction	Down-regulation of Dectin-1, Syk, CARD9 and NF- $\kappa$ B expression
	N-butanol extract of <i>Pulsatilla</i> decoction	Inhibition of neutrophil chemotaxis and NLRP3 inflammasome activation
	The liquid Kangfuxin	Down-regulation of IL-8 and IL-1 $\beta$
	Baofukang suppository	Up-regulation of Th1 cellular immunity, Th17-axis of the innate immune response, and vaginal epithelial-derived IgG secretion
Oropharyngeal candidiasis (OPC)	Extract of <i>Coptidis Rhizoma</i> paeonol	Down-regulation of <i>ALS3</i> , <i>SSA1</i> genes expression, and synergism with fluconazole or amphotericin B
<i>Candida</i> -associated ulcerative colitis	Sanhuang decoction	Regulation of NOD-like signaling pathway, cytokine-cytokine interaction pathway, retinol metabolism pathway and down-regulation of NLRP3 inflammasome
	Cinnamaldehyde	Regulation of Dectin-1/TLR/NF- $\kappa$ B pathway
Invasive candidiasis	Cinnamaldehyde	Inducing apoptosis of <i>C. albicans</i> cells

## 2.1 抗外阴阴道念珠菌病

外阴阴道念珠菌病(VVC)是育龄期女性中常见的外阴与阴道的真菌感染性疾病, 约70%–75%的女性一生中至少发生过1次VVC, 其中40%–45%的女性经历过2次或2次以上的VVC复发<sup>[43]</sup>。VVC虽非致死性疾病, 但瘙痒、疼痛、分泌物增多等症状严重影响患者的生活质量。由白头翁、黄连、黄柏和秦皮4味中药组成的中医经方白头翁汤除了主要用于治疗痢疾、溃疡性结肠炎外<sup>[44–45]</sup>, 还发现对VVC患者具有良好的功效以及对VVC小鼠模型具有显著作用<sup>[46–47]</sup>。Yang等对白头翁汤抗VVC的作用机制进行了探讨, 认为白头翁汤对VVC的治疗作用可能与其降低炎症因子IL-23、IL-10与TNF- $\alpha$ 水平以及下调Dectin-1、Syk、CARD9和NF- $\kappa$ B蛋白的表达有关<sup>[47]</sup>。本课题组对白头翁汤进行不同有机物萃取, 经体内外实验比较发现, 白头翁汤的正丁醇提取物的抗真菌抗VVC作用最为显著<sup>[48]</sup>。

从病因上看, VVC是由白念珠菌感染阴道所致, 但VVC的发病机制实则与宿主免疫应答时造成的阴道黏膜免疫炎症性损伤密切相关。新近研究表明, 在白念珠菌感染阴道黏膜发生VVC时, 中性粒细胞(neutrophil)被招募至阴道腔, 但出现“无能”(anergy)状态, 此时的中性粒细胞不仅不吞噬白念珠菌, 反而受白念珠菌刺激释放大量炎症因子引起阴道黏膜发生免疫炎症性损伤, 因此, VVC时阴道腔内的中性粒细胞被认为是干预VVC的一个靶标, 抑制中性粒细胞向阴道腔内的趋化将有助于改善VVC的症状<sup>[49–50]</sup>。姜晶晶等证实, 经白头翁汤正丁醇提取物治疗后, 小鼠阴道内白念珠菌菌丝减少, 白念珠菌载量降低, 阴道黏膜炎症损伤有所改善, IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症因子含量降低, 趋化因子IL-8、MIP-2的蛋白和mRNA水平均下

调。这些结果提示, 白头翁汤正丁醇提取物可能通过抑制趋化因子以阻断中性粒细胞向阴道腔的募集而发挥治疗VVC的作用。经HPLC分析, 白头翁汤正丁醇提取物的主要成分是小檗碱、白头翁皂苷B4和秦皮甲素等, 推测有可能是某一种或几种主要组分发挥了对中性粒细胞趋化的抑制作用<sup>[51]</sup>。云云等通过Transwell模型并结合激光共聚焦显微镜以及流式细胞术等证实, 上述3种组分对中性粒细胞趋化均有抑制作用, 但以小檗碱作用最为明显, 其作用可能与抑制中性粒细胞F-actin及PI3K/Akt通路相关<sup>[52]</sup>。

除中性粒细胞外, 近年来NLRP3炎症小体在VVC中的作用受到广泛关注。VVC时, 白念珠菌激活阴道黏膜组织内免疫细胞(主要是巨噬细胞)NLRP3炎症小体过度活化, 产生大量的IL-1 $\beta$ 等炎症因子, 造成阴道黏膜免疫炎症性损伤<sup>[53]</sup>。新近研究揭示, NLRP3炎症小体受其上游TLRs/MyD88与Dectin-1/Syk信号通路的正调控<sup>[54]</sup>。章康等证实, 白头翁汤正丁醇提取物能通过下调TLRs/MyD88与Dectin-1/Syk信号通路, 抑制NLRP3炎症小体过度活化, 减少IL-1 $\beta$ 等炎症因子的产生, 从而缓解VVC的症状与体征<sup>[55]</sup>。另外还发现, 白头翁汤正丁醇提取物对VVC时损伤的阴道上皮细胞的完整性也具有修复作用<sup>[56]</sup>。

康复新液(Kangfuxin, KFX)是美洲大蠊(*Periplaneta americana*)提取物, 内服用于瘀血阻滞, 胃出血, 胃、十二指肠溃疡, 以及阴虚肺癆, 肺结核的辅助治疗<sup>[57]</sup>。Ma等尝试将KFX用于VVC的治疗, 发现KFX对VVC小鼠能改善阴道局部体征、减轻阴道组织损伤、减少趋化因子IL-8以及炎症因子IL-1 $\beta$ 分泌<sup>[58]</sup>。因此, KFX具有进一步开发为治疗VVC药物的潜力, 大大拓宽了KFX现有的临床用途。

保妇康栓(Baofukang suppository)由莪术油和冰片组成,具有行气破瘀、生肌止痛功效,用于治疗包括 VVC 在内的中医“带下病”。Li 等证实,保妇康栓对 VVC 的治疗作用可能与其调节 Th1/Th2 型细胞因子平衡及阴道上皮细胞 IgG 分泌以及修复损伤的阴道上皮有关<sup>[59]</sup>。

## 2.2 抗口咽念珠菌病

口咽念珠菌病(oropharyngeal candidiasis, OPC)俗称鹅口疮(thrush),是由念珠菌属(尤其是白念珠菌)感染所引起的口腔黏膜假膜性损害<sup>[60]</sup>。白念珠菌是口腔的常驻菌,一般情况下不会引起感染,但随着糖尿病、器官移植、肿瘤放化疗等免疫力低下人群的不断增多,特别是 HIV/AIDS 患者的增多,OPC 呈逐年上升趋势。其中,在 HIV 感染者或艾滋病患者中,80% 会发生 OPC,而 OPC 往往会进一步发展为深部念珠菌病,后者具有极高的病死率<sup>[61]</sup>。

中医认为,OPC 是由“热毒上炎,熏灼口舌”所致。OPC 虽中医证型各异,但无论从其内治方证型还是外治方证型来看,多以热证为主;从临床遣方用药(大多为验方)特点来看,内治方药类中清热药排在第一位,外治方药类中清热药也排在第一位;就核心药物出现频次看,内治方药类中黄连位列第二,外治方药类中黄连位列第 4<sup>[62-63]</sup>。由此可见,清热药黄连在 OPC 的中医药治疗中发挥重要作用,但其确切的抗白念珠菌感染作用机制尚未阐明。牛会侠发现,120 mg/mL 的黄连提取物对 OPC 小鼠舌组织黏膜损伤有一定疗效,240 mg/mL 的黄连提取物则能完全恢复 OPC 小鼠舌黏膜的损伤。在作用机制上,发现与降低白念珠菌丝代谢活性、抑制菌丝形成及菌丝侵袭力以及下调菌丝侵袭素 *ALS3*、*SSAI* 基因表达有关<sup>[64]</sup>。新近研究发现,OPC 发生时,细胞因子 IL-17 发挥重要的保护作用,而 IL-17 主要由 Th17 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、

iNKT 细胞与 ILCs 细胞等分泌<sup>[65-66]</sup>,黄连提取物是否对这些细胞及其产生的 IL-17 具有调控作用尚有待于进一步证实。

牡丹皮具有清热凉血、活血化瘀之功效<sup>[67]</sup>,丹皮酚(paeonol)是其主要有效成分。研究发现,丹皮酚本身抗真菌作用并不强,但可以作为抗真菌药的增敏剂,在与氟康唑或两性霉素 B 联用治疗 OPC 时,能纠正低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)、IL-17A 与 IL-23 的失衡,减轻口腔低氧微环境和炎症,从而恢复口腔黏膜损伤,进一步拓展了丹皮酚可能作为抗 OPC 辅助用药的潜能<sup>[68]</sup>。

## 2.3 抗真菌相关性溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种主要累及结肠和直肠黏膜的慢性非特异性肠道炎症疾病,临床主要表现为反复发作的腹痛、腹泻和黏液脓血便。UC 病因复杂,与遗传、环境、免疫调节和肠道菌群等因素均有关。其中,肠道菌群失衡在 UC 重点作用更是受到高度关注<sup>[69]</sup>。近年来研究发现,真菌作为肠道菌群的重要组成部分,在维持肠道菌群稳态和免疫调节中扮演着重要角色。UC 患者肠道内往往存在白念珠菌过度定植,白念珠菌的抗原和代谢产物可激活免疫细胞释放细胞因子引发免疫应答和炎症反应,引起肠道炎症性损伤。有研究显示,白念珠菌过度定植可加重实验性小鼠 UC 的炎症反应,抗真菌治疗可明显缓解 UC<sup>[70]</sup>。三黄汤由大黄、黄芩、黄连组成,三者为《金匱要略》泻心汤之主药,有泻火解毒,燥湿清热之功<sup>[71-72]</sup>。三黄汤灌肠治疗可明显改善 UC 小鼠一般状态、降低疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分、减少肠道白念珠菌载量、减轻肠道充血、糜烂和结肠缩短程度、降低血清  $\beta$ -1,3-葡聚糖含量、下调血清和肠道组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平;尤其是经高通量转



录组测序证实,三黄汤的作用与调控 NOD 样受体信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用和视黄醇代谢等信号通路密切相关<sup>[73]</sup>。另外发现,从中药肉桂中提取的主要组分肉桂醛(cinnamaldehyde)对白念珠菌定植下葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠 UC 也具有治疗作用,其机制可能在于肉桂醛不仅能够显著抑制白念珠菌增殖,还能调节 Dectin-1/TLRs/NF- $\kappa$ B 信号通路,协调促炎因子和抗炎因子之间的平衡<sup>[74]</sup>。

## 2.4 抗侵袭性念珠菌病

侵袭性念珠菌病(invasive candidiasis)是念珠菌侵入血液或其他深部器官而发生的严重真菌性感染,多见于器官移植、肿瘤、艾滋病等高危人群,具有极高的死亡率,棘白菌素类杀菌性抗真菌药有时也束手无策<sup>[75]</sup>。Deng 等在对免疫抑制小鼠的侵袭性念珠菌病模型研究中发现,以 240 mg/(kg·d)的肉桂醛连续治疗 14 d,通过透射电镜观察到,除细胞膜仍然保持完整外,白念珠菌细胞壁外层变薄、脱落,细胞核与细胞器溶解,细胞水肿、变性和坏死,最终细胞死亡。这是截至目前为止为数不多的在体内抗真菌实验中直接观察到药物干预后的菌体结构和组成的变化<sup>[76]</sup>。事实上,肉桂醛在体外也有一定的抗白念珠菌作用<sup>[77]</sup>。就本研究而言,肉桂醛所发挥的抗侵袭性念珠菌病作用一方面可能是药物直接作用于菌体的结果;另一方面也有可能是损伤的细胞壁上的葡聚糖暴露触发了宿主的抗真菌固有免疫,比如激活 TLR/Dectin-1 信号通路等,通过免疫细胞或炎症因子而影响白念珠菌的结构与活性<sup>[76]</sup>。

## 3 结语与展望

中药单体本身的直接抗白念珠菌作用虽不及唑类等药物作用强,但其对白念珠菌毒力因

子的干预使得白念珠菌即使存活也难以通过毒力因子发挥对宿主的致病作用。另外,中药单体还能与唑类等药物联用,对后者有增敏效应,可以逆转耐药菌株的耐药性,这也不失为在当前缺乏新型有效抗真菌药物前提下的一种有益尝试。不过,这些尝试目前仍局限于基础研究,且大多数是体外实验,体内实验则相对较少,尚未见到中药单体与西药联合用于临床上真菌感染的治疗,因此,有必要进一步加快基础向临床的转化,使真正能够与唑类等药物协同抗白念珠菌的中药单体早日问世用于临床。复方中药与西药联合治疗真菌感染在临床上较为常见,其良好的疗效一方面与西药对菌体的直接抗菌作用有关,另一方面与复方中药所具有的多成分、多靶点、综合调节的特点密不可分,其对宿主免疫调节,尤其是对固有免疫的调节,被认为是抗真菌作用的主要机制,但如何调控诸如炎症小体、细胞因子、补体、固有免疫细胞(巨噬细胞、中性粒细胞等)等固有免疫组分值得我们更深入地研究。另外,近年来,一种对多种传统抗真菌药物均产生耐药性的耳念珠菌(*Candida auris*)在世界各地被屡次报道,我国也有多地报道该菌种的出现,对其生物学特征及相关的致病性仍在研究中。鉴于传统抗真菌药对耳念珠菌无效,因此,加大抗耳念珠菌中药(包括中药单体、单味中药和复方中药)的筛选及其可能的作用机制研究,做到未雨绸缪,具有重要的现实意义。

## 参考文献

- [1] Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2021, 35(4): 1027–1053.
- [2] Kumamoto CA, Gresnigt MS, Hube B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Current*

- Opinion in Microbiology*, 2020, 56: 7–15.
- [3] Sun FJ, Li M, Gu L, Wang ML, Yang MH. Recent progress on anti-*Candida* natural products. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2021, 19(8): 561–579.
- [4] Nivoix Y, Ledoux MP, Herbrecht R. Antifungal therapy: new and evolving therapies. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020, 41(1): 158–174.
- [5] Staniszewska M. Virulence factors in *Candida* species. *Current Protein & Peptide Science*, 2020, 21(3): 313–323.
- [6] Chu HK, Duan Y, Lang S, Jiang L, Wang YH, Llorente C, Liu JY, Mogavero S, Bosques-Padilla F, Abalde JG, Vargas V, Tu XM, Yang L, Hou XH, Hube B, Stärkel P, Schnabl B. The *Candida albicans* exotoxin candidalysin promotes alcohol-associated liver disease. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(3): 391–400.
- [7] Rosiana S, Zhang L, Kim GH, Revtovich AV, Uthayakumar D, Sukumaran A, Geddes-McAlister J, Kirienko NV, Shapiro RS. Comprehensive genetic analysis of adhesin proteins and their role in virulence of *Candida albicans*. *Genetics*, 2021, 217(2): iyab003.
- [8] Martin H, Kavanagh K, Velasco-Torrijos T. Targeting adhesion in fungal pathogen *Candida albicans*. *Future Medicinal Chemistry*, 2021, 13(3): 313–334.
- [9] Song DY, Hao JY, Fan DM. Biological properties and clinical applications of berberine. *Frontiers of Medicine*, 2020, 14(5): 564–582.
- [10] Xie Y, Liu X, Zhou P. *In vitro* antifungal effects of berberine against *Candida* spp. in planktonic and biofilm conditions. *Drug Design, Development and Therapy*, 2020, 14: 87–101.
- [11] Zhao T, Zhang K, Shi G, Ma K, Wang B, Shao J, Wang T, Wang C. Berberine inhibits the adhesion of *Candida albicans* to vaginal epithelial cells. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 814883.
- [12] 汪云霞, 马克龙, 王艳, 吴大强, 邵菁, 汪天明, 汪长中. 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. *中草药*, 2019, 50(24): 6009–6016.  
Wang YX, Ma KL, Wang Y, Wu DQ, Shao J, Wang TM, Wang CZ. Effects of butyl alcohol extract of Baitouweng Decoction on *Candida albicans* adhesion based on pH-mutant strains under acidic conditions. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2019, 50(24): 6009–6016. (in Chinese)
- [13] Cota E, Hoyer LL. The *Candida albicans* agglutinin-like sequence family of adhesins: functional insights gained from structural analysis. *Future Microbiology*, 2015, 10(10): 1635–548.
- [14] Ho V, Herman-Bausier P, Shaw C, Conrad KA, Garcia-Sherman MC, Draghi J, Dufrene YF, Lipke PN, Rauceo JM. An amyloid core sequence in the major *Candida albicans* adhesin als1p mediates cell-cell adhesion. *mBio*, 2019, 10(5): e01766-19.
- [15] Hosseini SS, Ghaemi E, Noroozi A, Niknejad F. Zinc oxide nanoparticles inhibition of initial adhesion and ALS1 and ALS3 gene expression in *Candida albicans* strains from urinary tract infections. *Mycopathologia*, 2019, 184(2): 261–271.
- [16] Chen H, Zhou XD, Ren B, Cheng L. The regulation of hyphae growth in *Candida albicans*. *Virulence*, 2020, 11(1): 337–348.
- [17] Arkowitz RA, Bassilana M. Recent advances in understanding *Candida albicans* hyphal growth. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-700.
- [18] Richardson JP, Mogavero S, Moyes DL, Blagojevic M, Krüger T, Verma AH, Coleman BM, De La Cruz Diaz J, Schulz D, Ponde NO, Carrano G, Kniemeyer O, Wilson D, Bader O, Enoiu SI, Ho J, Kichik N, Gaffen SL, Hube B, Naglik JR. Processing of *Candida albicans* ece1p is critical for candidalysin maturation and fungal virulence. *mBio*, 2018, 9(1): e02178-17.
- [19] 熊延靖, 厉荣玉, 吴艳红. 大蒜素对白念珠菌形态转换的影响研究. *中国真菌学杂志*, 2021, 16(1): 14–18.  
Xiong YJ, Li RY, Wu YH. The effect of allicin on the morphological transition of *Candida albicans*. *Chinese Journal of Mycology*, 2021, 16(1): 14–18. (in Chinese)
- [20] 王应仙, 李俊, 秦定梅, 张路梅, 王梦如, 袁恺, 廖一川, 李家生, 肖伟烈, 王睿睿. Gomisin M1 协同氟康唑对耐药白念珠菌毒力因子的作用研究. *中草药*, 2022, 53(3): 743–750.  
Wang YX, Li J, Qin DM, Zhang LM, Wang MR, Yuan K, Liao YC, Li JS, Xiao WL, Wang RR. Effect of gomisin M1 combined with fluconazole on virulence factors of drug-resistant *Candida albicans*. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2022, 53(3): 743–750. (in Chinese)
- [21] 杨玉, 王亚东, 王艳, 徐志庆, 吴大强, 汪天明, 邵菁, 汪长中. 盐酸小檗碱对菌丝相白念珠菌细胞壁完整性的影响. *中国中药杂志*, 2021, 46(1): 155–161.  
Yang Y, Wang YD, Wang Y, Xu ZQ, Wu DQ, Wang TM, Shao J, Wang CZ. Effect of berberine hydrochloride on cell wall integrity of *Candida albicans* hypha. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2021, 46(1): 155–161. (in Chinese)
- [22] 王霞, 吴大强, 施高翔, 段强军, 邵菁, 汪天明, 汪

- 长中. 龙胆泻肝汤氯仿提取物对白念珠菌 VVC 临床株菌丝抑制作用研究. 中国真菌学杂志, 2016, 11(6): 341–347.
- Wang X, Wu DQ, Shi GX, Duan QJ, Shao J, Wang TM, Wang CZ. Inhibitory effects of chloroform extracts of Longdan Xiegan Decoction against hyphae formation of *Candida albicans* isolated from VVC. *Chinese Journal of Mycology*, 2016, 11(6): 341–347. (in Chinese)
- [23] Vila T, Romo JA, Pierce CG, McHardy SF, Saville SP, Lopez-Ribot JL. Targeting *Candida albicans* filamentation for antifungal drug development. *Virulence*, 2017, 8(2): 150–158.
- [24] Jacobsen ID, Wilson D, Wächtler B, Brunke S, Naglik JR, Hube B. *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2012, 10(1): 85–93.
- [25] Pereira R, Dos Santos Fontenelle RO, De Brito EHS, De Moraes SM. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance. *Journal of Applied Microbiology*, 2021, 131(1): 11–22.
- [26] 麦明朗, 余林中, 刘俊珊. “中药抗生素”鱼腥草抗炎作用研究及临床应用进展. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 172–176.
- Mai ML, Yu LZ, Liu JS. Research on anti-inflammatory effects and clinical application of *Houttuynia cordata* called “antibiotics of Chinese medicine”. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2018, 34(5): 172–176. (in Chinese)
- [27] Da W, Shao J, Li Q, Shi G, Wang T, Wu D, Wang C. Physical interaction of sodium houttuynonate with  $\beta$ -1,3-Glucan evokes *Candida albicans* cell wall remodeling. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 34.
- [28] 林忆龙, 文亦磊, 黄洪, 黎芳, 邓培琳, 奉建芳. 龙血竭化学成分及药理作用研究进展. 中国民族民间医药, 2020, 29(6): 50–55.
- Lin YL, Wen YL, Huang H, Li F, Deng YL, Feng JF. Research Progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Resina Draconis*. *Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy*, 2020, 29(6): 50–55. (in Chinese)
- [29] Lin MY, Yuan ZL, Hu DD, Hu GH, Zhang RL, Zhong H, Yan L, Jiang YY, Su J, Wang Y. Effect of loureirin A against *Candida albicans* biofilms. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2019, 17(8): 616–623.
- [30] 王淑荣, 凌霜, 张庆光, 许锦文. 薯蓣皂苷现代药理学研究进展. 中国药理学通报, 2017, 33(2): 161–166.
- Wang SR, Ling S, Zhang QG, Xu JW. Advance on the pharmacological research of dioscin. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2017, 33(2): 161–166. (in Chinese)
- [31] Yang LF, Liu X, Zhong LL, Sui YJ, Quan GH, Huang Y, Wang F, Ma TH. Dioscin inhibits virulence factors of *Candida albicans*. *BioMed Research International*, 2018, 2018: 4651726.
- [32] 程玉鹏, 李欣虹, 刘思佳, 肖寒, 王语哲, 高宁. 桑黄的药理作用研究进展. 广东药科大学学报, 2022, 38(1): 137–142.
- Cheng YP, Li XH, Liu SJ, Xiao H, Wang YZ, Gao N. Advances in pharmacology of Sanghuang *Porus*. *Journal of Guangdong Pharmaceutical University*, 2022, 38(1): 137–142. (in Chinese)
- [33] 汪天明, 邸磊, 施高翔, 刘慧敏, 汪长中, 李宁. 桑黄正丁醇提取物对白念珠菌生物膜形成的抑制作用. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(6): 52–57.
- Wang TM, Di L, Shi GX, Liu HM, Wang CZ, Li N. Inhibitory effect of the butyl alcohol extract of *Phellinus igniarius* on *Candida albicans* biofilm formation. *Journal of Anhui University of Chinese Medicine*, 2019, 38(6): 52–57. (in Chinese)
- [34] 施高翔, 孙娟, 姜晶晶, 邵菁, 汪天明, 汪长中. 苦参-蛇床子药对提取物诱导白念珠菌 VVC 临床株生物膜细胞凋亡作用研究. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 921–926.
- Shi GX, Sun J, Jiang JJ, Shao J, Wang TM, Wang CZ. Effect of apoptosis induction of sophorae flavescens *Radix-cnidii* fructus couplet medicine extract on biofilms formed by *Candida albicans* VVC isolates. *Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology*, 2019, 30(8): 921–926. (in Chinese)
- [35] 施高翔, 汪云霞, 冯鑫, 邵菁, 汪天明, 汪长中. 白头翁汤正丁醇提取物诱导白念珠菌生物被膜细胞凋亡. 中国真菌学杂志, 2017, 12(1): 13–18.
- Shi GX, Wang YX, Feng X, Shao J, Wang TM, Wang CZ. Butyl alcohol extract of BaiTouWeng decoction induced apoptosis in *Candida albicans* biofilms. *Chinese Journal of Mycology*, 2017, 12(1): 13–18. (in Chinese)
- [36] Zhong H, Hu DD, Hu GH, Su J, Bi S, Zhang ZE, Wang Z, Zhang RL, Xu Z, Jiang YY, Wang Y. Activity of sanguinarine against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2017, 61(5): e02259-16.
- [37] Schaller M, Borelli C, Korting HC, Hube B. Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. *Mycoses*, 2005, 48(6): 365–377.

- [38] 濮燕屏, 王霞, 冯鑫, 邵菁, 吴大强, 汪天明, 汪长中. 龙胆泻肝汤氯仿提取物抑制白念珠菌 VVC 临床株水解酶活性. *中国中药杂志*, 2017, 42(21): 4201–4206.  
Pu YP, Wang X, Feng X, Shao J, Wu DQ, Wang TM, Wang CZ. Effect of chloroform extracts from Longdan Xiegan decoction in inhibiting hydrolytic enzyme activity of *Candida albicans* isolated from VVC patients. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2017, 42(21): 4201–4206. (in Chinese)
- [39] Cordisco E, Petenatti E, Svetaz L, Sortino M. Evaluation of the antifungal photodynamic activity of *Thymophylla pentachaeta* extracts against *Candida albicans* and its virulence factors. *Phytomedicine*, 2021, 90: 53608.
- [40] Lone SA, Ahmad A. Inhibitory effect of novel Eugenol Tosylate Congeners on pathogenicity of *Candida albicans*. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2020, 20(1): 131.
- [41] Conti HR, Gaffen SL. Host responses to *Candida albicans*: Th17 cells and mucosal candidiasis. *Microbes and Infection*, 2010, 12(7): 518–527.
- [42] Liu X, Ma Z, Zhang J, Yang L. Antifungal compounds against *Candida* infections from traditional Chinese medicine. *BioMed Research International*, 2017: 4614183.
- [43] Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*, 2016, 42(6): 905–927.
- [44] 缪志伟. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的机制探讨以及新加白头翁汤的临床疗效评价. 南京中医药大学博士学位论文, 2020.
- [45] 朱凯, 徐哲锋, 蒙晓冰. 白头翁汤联合盐酸左氧氟沙星治疗急性细菌性痢疾疗效观察. *陕西中医*, 2017, 38(9): 1199–1200.  
Zhu K, Xu ZF, Meng XB. Therapeutic effect of *Pulsatilla* decoction combined with levofloxacin hydrochloride on acute bacillary dysentery. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 38(9): 1199–1200. (in Chinese)
- [46] 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. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(9): 279–281.  
Zhang XF, Zhang CY. Comprehensive treatment of recurrent candidal vaginosis with modified Baitouweng decoction. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2012, 18(9): 279–281. (in Chinese)
- [47] Yang L, Wu H, Qiu W, Guo L, Du X, Yu Q, Gao J, Luo S. *Pulsatilla* decoction inhibits *Candida albicans* proliferation and adhesion in a mouse model of vulvovaginal candidiasis via the Dectin-1 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018, 223: 1–62.
- [48] 段强军, 云云, 陈志珍, 邵菁, 汪天明, 汪长中. 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. *中国真菌学杂志*, 2017, 12(6): 337–341.  
Duan QJ, Yun Y, Chen ZZ, Shao J, Wang TM, Wang CZ. Butyl alcohol extract of BaiTouWeng decoction inhibit vulvovaginal candidiasis in murine model via downregulating NLRP3 inflammasome. *Chinese Journal of Mycology*, 2017, 12(6): 337–341. (in Chinese)
- [49] Yano J, Noverr MC, Fidel PL Jr. Vaginal heparan sulfate linked to neutrophil dysfunction in the acute inflammatory response associated with experimental vulvovaginal candidiasis. *mBio*, 2017, 8(2): 00211–17.
- [50] Yano J, Peters BM, Noverr MC, Fidel PL Jr. Novel mechanism behind the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis: “Neutrophil Anergy”. *Infection and Immunity*, 2018, 86(3): e00684–17.
- [51] 姜晶晶, 云云, 张梦翔, 杨玉, 段强军, 汪天明, 邵菁, 汪长中. 白头翁汤正丁醇提取物对外阴阴道念珠菌病小鼠阴道黏膜中性粒细胞趋化的影响. *中国中药杂志*, 2020, 45(2): 361–366.  
Jiang JJ, Yun Y, Zhang MX, Yang Y, Duan QJ, Wang TM, Shao J, Wang CZ. Effect of butyl alcohol extract of Baitouweng decoction on vaginal mucosal neutrophil chemotaxis in vulvovaginal candidiasis mice. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(2): 361–366. (in Chinese)
- [52] 云云, 姜晶晶, 王亚东, 徐志庆, 张梦翔, 汪天明, 邵菁, 汪长中. 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. *中国中药杂志*, 2021, 46(16): 4201–4207.  
Yun Y, Jiang JJ, Wang YD, Xu ZQ, Zhang MX, Wang TM, Shao J, Wang CZ. Main components in butyl alcohol extract of Baitouweng decoction inhibited neutrophil chemotaxis. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2021, 46(16): 4201–4207. (in Chinese)
- [53] Roselletti E, Perito S, Gabrielli E, Mencacci A, Pericolini E, Sabbatini S, Cassone A, Vecchiarelli A. NLRP3 inflammasome is a key player in human vulvovaginal disease caused by *Candida albicans*.

*Scientific Reports*, 2017, 7(1): 17877.

- [54] Thwe PM, Fritz DI, Snyder JP, Smith PR, Curtis KD, O'Donnell A, Galasso NA, Sepaniac LA, Adamik BJ, Hoyt LR, Rodriguez PD, Hogan TC, Schmidt AF, Poynter ME, Amiel E. Syk-dependent glycolytic reprogramming in dendritic cells regulates IL-1 $\beta$  production to  $\beta$ -glucan ligands in a TLR-independent manner. *Journal of Leukocyte Biology*, 2019, 106(6): 1325–1335.
- [55] 章康, 赵婷, 夏丹, 张梦翔, 吴大强, 汪天明, 邵菁, 汪长中. 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. *中国中药杂志*, 2022, 47(9): 2516–2524.
- Zhang K, Zhao T, Xia D, Zhang MX, Wu DQ, Wang TM, Shao J, Wang CZ. Butyl alcohol extract of Baitouweng decoction alleviates vulvovaginal candidiasis in mice by downregulating NLRP3 inflammasome and related signal pathways. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2022, 47(9): 2516–2524. (in Chinese)
- [56] 赵婷, 王亚东, 章康, 张梦翔, 段强军, 汪天明, 邵菁, 汪长中. 白头翁汤正丁醇提取物对外阴阴道念珠菌病小鼠阴道黏膜上皮屏障的影响. *中国中药杂志*, 2020, 45(20): 4991–4996.
- Zhao T, Wang YD, Zhang K, Zhang MX, Duan QJ, Wang TM, Shao J, Wang CZ. Effect of butyl alcohol extract of Baitouweng decoction on epithelial barrier of vaginal mucosa in mice with vulvovaginal candidiasis. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(20): 4991–4996. (in Chinese)
- [57] 张汉超, 耿福能, 沈咏梅, 刘衡, 赵昱, 张成桂. 康复新液药理作用及临床应用的研究进展. *中国民族民间医药*, 2017, 26(3): 57–60.
- Zhang HC, Geng FN, Shen YM, Liu H, Zhao Y, Zhang CG. Research progress of Kangfuxin Ye in pharmacological action and clinical application. *Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy*, 2017, 26(3): 57–60. (in Chinese)
- [58] Ma J, Yang YC, Su LQ, Qin DM, Yuan K, Zhang Y, Wang RR. The liquid Kangfuxin (KFX) has efficient antifungal activity and can be used in the treatment of vulvovaginal candidiasis in mouse. *Letters in Applied Microbiology*, 2022, 74(4): 564–576.
- [59] Li T, Niu X, Zhang X, Wang S, Liu Z. Baofukang suppository promotes the repair of vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans*. *MB Express*, 2016, 6(1): 09.
- [60] Swidergall M, Filler SG. Oropharyngeal candidiasis: fungal invasion and epithelial cell responses. *PLoS Pathogens*, 2017, 13(1): 1006056.
- [61] Rajadurai SG, Maharajan MK, Veetil SK, Gopinath D. Comparative efficacy of antifungal agents used in the treatment of oropharyngeal candidiasis among HIV-infected adults: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Fungi (Basel)*, 2021, 7(8): 37.
- [62] 王婵媛, 周洪, 郑梅慧, 黄飞波. 黄连合五白散含漱为主治疗脾虚湿热型口腔念珠菌病 50 例临床观察. *浙江中医杂志*, 2019, 54(8): 587–588.
- Wang CY, Zhou H, Zheng MH, Huang FB. Clinical observation on 50 cases of oral candidiasis due to spleen-deficiency and damp-heat treated with *Coptis chinensis* combined with Wubai powder. *Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 54(8): 587–588. (in Chinese)
- [63] 宋红艳, 王瑜, 何荣荣. 中药外用治疗婴幼儿鹅口疮的疗效观察. *实用口腔医学杂志*, 2015, 31(1): 125–126.
- Song HY, Wang Y, He RR. Clinical observation on the treatment of infant thrush by external use of Chinese medicine. *Journal of Practical Stomatology*, 2015, 31(1): 125–126. (in Chinese)
- [64] 牛会侠. 连提取物对白念珠菌丝侵袭 OPC 小鼠口腔的抑制作用及机制研究. 安徽中医药大学硕士学位论文, 2019.
- [65] Mengesha BG, Conti HR. The role of IL-17 in protection against mucosal *Candida* infections. *Journal of Fungi (Basel)*, 2017, 3(4): 52.
- [66] Conti HR, Bruno VM, Childs EE, Daugherty S, Hunter JP, Mengesha BG, Saevig DL, Hendricks MR, Coleman BM, Brane L, Solis N, Cruz JA, Verma AH, Garg AV, Hise AG, Richardson JP, Naglik JR, Filler SG, Kolls JK, Sinha S, Gaffen SL. IL-17 receptor signaling in oral epithelial cells is critical for protection against oropharyngeal candidiasis. *Cell Host & Microbe*, 2016, 20(5): 606–617.
- [67] 翟春梅, 孟祥瑛, 付敬菊, 秦蓁, 孟永海. 牡丹皮的现代药学研究进展. *中医药信息*, 2020, 37(1): 109–114.
- Zhai CM, Meng XY, Fu JJ, Qin Z, Meng YH. Research progress of peony bark in modern pharmacy. *Information on Traditional Chinese Medicine*, 2020, 37(1): 109–114. (in Chinese)
- [68] Pan M, Wang QR, Liu YL, Xiao N, Niu XJ, Wu DQ, Wang TM, Yan GM, Shao J. Paeonol enhances

- treatment of fluconazole and amphotericin B against oropharyngeal candidiasis through HIF-1 $\alpha$  related IL-17 signaling. *Medical Mycology*, 2022, 60(3): myac011.
- [69] Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, Bernstein CN, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Hibi T. Ulcerative colitis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2020, 6(1):74.
- [70] Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, Liguori G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Langella P, Skurnik D, Richard ML, Beaugerie L. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*, 2017, 66(6): 1039–1048.
- [71] 陈詒, 许山鹰. 三黄汤治疗慢性溃疡性结肠炎的临床研究. *北京中医*, 2001, 20(4): 31–32.  
Chen J, Xu SY. Clinical study of Sanhuang Decoction in the treatment of chronic ulcerative colitis. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2001, 20(4): 31–32. (in Chinese)
- [72] 王帅, 翟军鹏, 周滔, 王丽华, 陈詒. 三黄汤灌肠对实验性溃疡性结肠炎结肠组织白细胞介素-1 $\beta$  的影响. *北京中医药*, 2010, 29(12): 950–952.  
Wang S, Zhai JP, Zhou T, Wang LH, Chen J. Effect of Sanhuang decoction enema on interleukin-1 $\beta$  in colonic tissue of experimental ulcerative colitis. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2010, 29(12): 950–952. (in Chinese)
- [73] 马克龙, 韩志君, 孙娟, 檀小芬, 汪天明, 邵菁, 颜贵明, 汪长中. 基于高通量转录组测序研究三黄汤缓解白念珠菌定植下 DSS 诱导小鼠溃疡性结肠炎的作用机制. *中国中药杂志*, 2021, 46(15): 3915–3925.  
Ma KL, Han ZJ, Sun J, Tan XF, Wang TM, Shao J, Yan GM, Wang CZ. Mechanism of Sanhuang decoction in alleviating dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in mice with *Candida albicans* colonization: based on high-throughput transcriptome sequencing. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2021, 46(15): 3915–3925. (in Chinese)
- [74] 马克龙, 韩志君, 潘敏, 陈梦丽, 葛雨竹, 邵菁, 吴大强, 汪天明, 颜贵明, 汪长中. 肉桂醛对白念珠菌定植下 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠治疗作用及对 dectin-1/TLRs/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响. *中国中药杂志*, 2020, 45(13): 3211–3219.  
Ma KL, Han ZJ, Pan M, Chen ML, Ge YZ, Shao J, Wu DQ, Wang TM, Yan GM, Wang CZ. Therapeutic effect of cinnamaldehyde on ulcerative colitis in mice induced by dextran sulfate sodium with *Candida albicans* colonization and its effect on dectin-1/TLRs/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(13): 3211–3219. (in Chinese)
- [75] Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive Care Medicine*, 2020, 46(11): 2001–2014.
- [76] Deng JH, Li JH, Zhao YL, Wang GS. Effect and safety of cinnamaldehyde on immunosuppressed mice with invasive pulmonary candidiasis. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2021, 27(4): 286–290.
- [77] Miranda-Cadena K, Dias M, Costa-Barbosa A, Collins T, Marcos-Arias C, Eraso E, Pais C, Quindós G, Sampaio P. Development and characterization of monoolein-based liposomes of carvacrol, cinnamaldehyde, citral, or thymol with anti-*Candida* activities. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021, 65(4): e01628-20.