

中药及其复方制剂对皮肤真菌抑菌活性的研究进展

肖湘滇¹, 管娇琼^{2*}

(1. 曲靖医学高等专科学校, 云南 曲靖 655100; 2. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

摘要: 中药在预防和治疗真菌性皮肤病中发挥重要作用。利用中药提取物及其复方制剂治疗真菌性皮肤病, 可以有效缓解抗真菌西药种类有限和耐药菌株普遍存在而导致的临床治疗困境。本综述旨在整合并讨论中药提取物及其复方制剂在临床和机制研究中治疗真菌性皮肤病的抑菌活性, 为开发新型抗真菌中药和创新真菌性皮肤病的临床防治策略提供理论参考。

关键词: 中药; 真菌; 皮肤病; 提取物; 复方制剂; 抑菌活性

中图分类号: R275.9

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2024)04-098-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.04.017

Current Development of Antifungal Activities of Chinese Medicine and its Polyherbal Formulation Treating Fungal Skin Diseases

XIAO Xiangdian¹, GUAN Jiaoqiong²

(1. Qujing Medical College, Qujing 655100, China;

2. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: Traditional Chinese medicine (TCM) is essential in preventing and treating fungal skin diseases (FSD). The use of Chinese herb extracts and Chinese polyherbal formulation treating FSD may effectively alleviate the clinical treatment difficulties caused by the scarcity of antifungal Western drugs and the widespread presence of drug-resistant strains. The present review aims to integrate the findings from clinical and mechanistic studies on the antibacterial activity of Chinese herb extracts and its polyherbal formulation as a treatment approach for FSD, with the ultimate goal of providing a theoretical reference for developing new antifungal TCM and innovative clinical prevention and treatment methods for FSD.

KEY WORDS: traditional Chinese medicine; fungi; skin diseases; Chinese herb extracts; Chinese polyherbal formulation; antifungal activities

真菌性皮肤病是指由皮肤癣菌感染引起的人类皮肤、黏膜及毛发和甲等皮肤附属器的浅部感染性疾病,其主要特点是传染性强、发病率高、易复发或再感染。皮肤癣菌是寄生于角蛋白组织的浅部或者深部真菌,根据形态学、生物学、系统发生等精细综合分类法,目前已报道的皮肤癣菌共 50 余种,其中一半可导致人类疾病^[1]。具有致病性的皮肤癣菌主要为丝状真菌,包括表皮癣菌属、小孢子属和毛癣菌属,因其寄生部位不同可以引起不同躯干部位的皮肤病,如头癣、

体癣、股癣、手足癣、甲真菌病等^[2]。由于抗生素滥用、耐药菌频现、有效药匮乏和治疗手段局限性等原因,真菌性皮肤病治愈极为困难,目前全球约 10%~20% 人群患皮肤癣菌病,已成为亟待解决的世界公共卫生问题。

1 真菌性皮肤病治疗现状

1.1 西药治疗现状 国内外对于西药治疗真菌性皮肤病的研究历史悠久、比较成熟,临床可选用的抗真菌药物有唑类、丙烯胺类、多烯类、非多烯类、棘白

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(2018JS630)

作者简介: 肖湘滇(1983-),女,副教授,硕士,E-mail: 232321372@qq.com

* **通信作者:** 管娇琼(1989-),女,助理研究员,博士,研究方向:疾病致病机制和新型药物治疗靶点,E-mail: 15911428866@163.com

菌素类、吗啉类等几大类^[3]。常用西药主要包括外用的酮康唑、克霉唑和特比萘芬,以及口服的伊曲康唑和氟康唑,治疗时应确保准确诊断,按照医嘱使用药物,并持续使用直至完全治愈,同时需注意监测可能的副作用和反应,及时与医生沟通调整治疗方案。但由于真菌的宿主适应性强,宿主的疾病相关免疫缺陷、局部类固醇的滥用、长期治疗的依赖性、以及一些不良卫生习惯等问题,使西药中抗真菌药物部分耐药,有的副作用太大,价格又昂贵,治疗时间长,临床上如果长期使用这类药物还可引起肾脏受损,导致排尿异常等,造成患者巨大精神压力和经济负担^[4]。因此,需要开发新的广谱、高效、经济的抗真菌药物,而中药有效成分丰富,具有广谱抗菌、抑菌活性强、极少耐药性、逆转耐药性等优势,是研发抗真菌性皮肤病治疗药物的首选。

1.2 中药治疗现状 中医在真菌性皮肤病治疗中具有重要地位,其核心讲究辨病与辨证相结合、内治与外治相结合的治疗方针,对疾病进行全面根治^[5]。传统中医认为真菌性皮肤病多因湿热、湿邪侵袭所致,常表现为局部潮湿、瘙痒等症状。中医治疗真菌性皮肤病的起初常以杀虫止痒、祛风清热和除湿为原则,日久则以养血润燥为主。常使用具有清热解毒作用的药物如黄连、连翘,以及祛湿止痒的药物如苍术、白术等。药物可通过调节体内的阴阳平衡和气血运行,增强皮肤的抵抗力和自愈能力,从而达到治疗真菌性皮肤病的目的。治疗时需根据具体病情选用合适的药物组合,并结合饮食调理、生活习惯的调整,全面提升患者的整体健康状况。常用的治疗皮肤病的中药剂型包括醋剂、膏剂、粉剂、煎剂、酊剂等^[6]。在真菌性皮肤病治疗中,可根据疾病的发生部位、发展时期和症状表证等进行分证分型论治。既往研究表明中药在提高真菌性皮肤病治愈率、降低复发率、防止耐药菌等方面均具有独特的优势。临床常用的治疗真菌性皮肤病的中药药物包括各种洗剂、凝胶和复方药等。常见的肤癣洗剂可治疗各种浅表性皮肤真菌病,尤其对手足癣、股癣、花斑癣、体癣等浅部真菌性皮肤病的有效率高达90.67%^[7]。此外,海棠凝胶的主要作用成分是海棠多酚、根皮苷和白及多糖等生物活性物质,海棠凝胶亦是临床常用的治疗真菌性皮肤病的药膏,其

治愈率高达97.5%^[8]。另外值得关注的还包括复方药,复方制剂枯矾散对湿性足癣有极好的治疗效果(有效率97.47%)^[9];其次为复方三酸散,用气浸泡足部可有效治疗足癣(有效率94.12%);再次为复方漏洗散联合硝酸舍他康唑乳膏,其治疗足癣的有效率为92.8%^[10],且对相应真菌的清除率为92.16%^[11]。

2 中药抑制皮肤癣菌的作用概述

中药具有多种活性成分和综合的药理作用。抗真菌有效的中药主要以清热解毒,利水渗湿及杀虫止痒药为主,常见的含有抗菌成分的药用植物广泛分布于菊科、木兰科、十字花科、马兜铃科、小檗科、桑科、木犀科、百合科、葫芦科、莎草科等^[12]。根据传统抗真菌中药及文献报道的有抑制真菌作用的中药有:蛇床子、黄连、黄柏、土荆皮、白鲜皮、地肤子、苦参、虎杖、土茯苓、百部、使君子、黄芩、玄参、川芎、硫黄、雄黄、椿皮、刺蒺藜、花椒、大蒜、白矾、石菖蒲、艾叶、蝉蜕和丹参等^[11]。本文将主要综述该中药在单药提取物和复方制剂两个层面的抑菌作用。

2.1 中药提取物的抑菌作用 近年来,诸多研究证实中药提取物在抑菌方面有很大潜力。中药提取物可清热解毒、利水渗湿和杀虫止痒,可有效抑制皮肤真菌的活性。传统提取方法较多,其中纯水煎煮法(水提法)和乙醇浸渍法(醇提法)是最常用的方法。不同提取工艺所获得的主要有效成分不同,根据相似相溶性原理,水提法有利于水溶性成分的释放,而醇提法则利于脂溶性成分的释放。不同中药有不同的最佳提取方式,不同提取方式对相同皮肤真菌具有不同抑菌活性。

部分中药既适用水提法又适用醇提法。譬如,蛇床子、黄连和白鲜皮的醇提物和水提物均对真菌有显著抑制作用,这三种中药的醇提物更适合治疗角化过度型手足癣、甲癣等慢性真菌感染性皮肤病,但相比而言,蛇床子醇提物相比上述其他三种中药的醇提物对癣菌可能有更好的杀菌效果,且可能降低炎症水平^[13]。黄连具有极强的抗真菌能力,其主要抗菌成分是小檗碱,其水提物相比其醇提物有更好的抑菌作用,可有效抑制星形毛孢子菌、枝孢样枝孢霉、疣状毛癣菌、红色酵母菌、白色念珠菌、红色毛癣菌和须癣毛癣菌等的活性,可用于治疗体股癣和水疱型手足

癣等皮肤病^[14]。此外,研究表明黄连、黄芩、诃子、五倍子、蛇床子等数十种中药对疣状毛癣菌、曲霉和尖孢镰刀菌等真菌有较强的抑菌活性。刘真等人发现黄连对星形毛孢子菌和枝孢样枝孢霉抑菌效果最好,蛇床子和黄芩对石膏样小孢子菌抑菌效果最好,而黄连、蛇床子、土荆皮、百部、黄芩、虎杖、地肤子、苦参、土茯苓、艾叶对星形毛孢子菌、枝孢样枝孢霉和石膏样小孢子菌展现出较好的抑制效果^[15]。然而对同一种病原菌,黄芩和黄连水提物抑菌性大于醇提物,金银花和蒲公英醇提物抑菌性大于水提物^[16]。

可见,多种中药提取物可以治疗相同皮肤病,但其对皮肤真菌的抑制作用可能与提取方式有关,根据中药本身具有抑菌作用的有效成分的性质,某些中药更适合水提法,而另一些则更适合醇提法,但也有部分中药的抑菌效果不受两种提取方法的限制。

2.2 复方制剂的抑菌作用研究进展 复方抗菌效果明显优于单药,较单药具有更大的临床应用价值。中药复方的抗真菌作用机制较中药单体复杂,药物之间相互作用的机制尚不清楚,有些单味药无明显的抗真菌活性,但复方的抗真菌效果显著增加。将中药进行合理配伍后的复方,具有多成分、多靶点、多层次协同作用的特点。

黄芩汤(君药黄芩、臣药芍药、佐药炙甘草和使药大枣)对红色/紫色毛癣菌和犬小孢子菌等常见临床皮肤癣菌有良好的抑菌活性^[17]。研究显示黄芩与白芍、甘草和大枣配伍合煎时,黄芩有效成分的煎出量最大且MIC值最低,说明黄芩汤配伍能够促进黄芩活性成分在合煎液中的溶出,并且发挥了协同增效的作用^[18]。复方“荷芩止痒搽剂”(主要成分为红根、阳荷、黄芩等)对石膏样小孢子菌、星形石膏样毛癣菌、红色毛癣菌和犬小孢子菌等相关皮肤病有很好的治疗效果^[19]。“皮癣净”透皮剂是利用苦参乙醇提取物、白鲜皮乙醇提取物和土茯苓乙醇提取物等优化配比研制的治疗皮肤病的复方药,对诸多皮肤致病菌均有较好抑制作用^[20]。此外,利用知母、黄连、地肤子等组成的中药合剂对红色毛癣菌和须癣毛癣菌有良好抑制作用,且研究发现中药合剂的抑菌效果明显优于单味中药^[21]。大风子、皂角、川椒、藿香、地骨皮等研制的复方药,不仅抑菌作用强,且不同中药成分之间存在

协同抑菌效果^[22]。此外,艾叶、苦参、花椒、苍耳子、苦楝皮和露蜂房制备而成的中药复方制剂对白色念珠菌有明显抑制效果,其体外实验显示2 min的灭菌率达到100%^[23]。

中药复方的抑菌效果优于西药,孙明杰等^[24]将板蓝根、乌梅、姜黄、黄芪、薄荷制作复方喷剂,对须癣毛癣菌感染的皮肤病治疗中抑菌效果较好,其治疗明显效果优于西药达克宁乳膏。在临床应用中,薛东运等^[25]使用复方苦参洗剂治疗角化过度型足癣的真菌清除率明显比硝酸咪康唑乳膏更高。

2.3 中药抑菌的有效成分 中药的化学成分相对复杂,目前报道有抑菌作用的中药活性成分有40余万种,活性生物成分集中在生物碱类、黄酮类、皂苷类、挥发油、多糖类、萜醌类、鞣质以及有机酸类等,各种成分的抑菌活性各有不同,且对真菌的抑菌作用也不甚相同,是极佳的开发抗真菌新药的分子前体。

2.3.1 生物碱类 生物碱是生物体内含氮元素的一类碱性化合物,具有多种生物活性,如抗菌、抗肿瘤、镇痛、止咳平喘等,白喉乌头总生物碱、苦参碱、细叶小檗生物碱、小檗碱等对白色念珠菌、毛癣菌、表皮癣菌等真菌的作用^[26-28]。从苦参中分离得9种生物碱类成分,可有效抑制白色念珠菌活性^[29]。钩吻生物碱被认为具有广谱抗菌性,对白色念珠菌、星形毛孢子菌和枝孢样枝孢霉等致病真菌均体现出强效抑制作用^[30]。此外,桑叶、黄连、马齿苋、海菖蒲、艾叶、花椒等中药均含有丰富的生物碱,因而也常见的具有广泛抗菌作用的中药成分^[31-36]。

2.3.2 黄酮类 黄酮类化合物常以甙/游离形式存在,具有广谱强效抑菌性,已用作临床抗菌治疗,如黄芩中的黄芩苷、黄芩素等黄酮类化合物,具有较好的抑菌效果,临床上主要用于肺结核、细菌性痢疾,还可用于调节肠道菌群^[37]。黄酮类化合物在体外抑菌试验中,对红色酵母菌、白色念珠菌、红色毛癣菌和须癣毛癣菌等真菌均有明显的抑菌作用^[38-39]。

2.3.3 皂苷类 皂苷主要存在于药用植物中,其主要作用有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗菌和免疫调节等。其主要抗菌机制是降低真菌复制的关键酶活性,影响菌的生长繁殖并破坏细菌壁膜。研究发现黑刺菝葜甾体皂苷、薯蓣皂苷元、无患子皂苷、人参皂苷、黄精甾体

皂苷、燕麦总皂苷、三七总皂苷等多种皂苷类化合物均有抑菌作用^[40-41]。

2.3.4 多糖类 多糖属于大分子,动植物和微生物体内均富含多糖物质。多糖具有抗肿瘤、降血糖、抗微生物等广泛的生物学活性,目前发现有抗菌活性的多糖有:黄精多糖、灵芝发酵液多糖、绿茶多糖、硫酸化嗜热链球菌胞外多糖、橄榄叶多糖、三叶青多糖、蝉花多糖等^[42-47]。

2.3.5 蒽醌类 蒽醌类化合物是天然药物的重要成分,其主要药理作用包括抗菌、抗肿瘤、抗氧化等。常见的具有抗菌作用的蒽醌物质包括羟基芦荟大黄素、 δ -羧基大黄酸、羟基大黄素和浙贝母蒽醌,它们在抑制白色念球菌和表皮癣菌等真菌方面效果极好^[48-49]。此外,大黄、虎杖、决明子、何首乌、茜草提取物中检测出大量蒽醌类化合物,并发现其对曲霉、表皮癣菌和红色毛癣菌等均有较好抑制作用^[50]。

2.3.6 有机酸类 有机酸是中药常见的含有羧基的酸性化合物,具有抗氧化、抗炎、抗菌和抗肿瘤等作用。有机酸作为一种抗真菌剂,在处理皮肤真菌感染中显示出一定的效果。研究表明,柠檬酸能够降低真菌细胞膜的表面电荷密度,导致细胞膜的变性和渗透性增加,最终导致真菌细胞的死亡或生长受到抑制。这种作用机制使得柠檬酸成为治疗浅表皮肤真菌感染的一种天然选择。此外,熊果酸、阿魏酸、桂皮酸、延胡索酸、琥珀酸、甘草酸、没食子酸、奎尼酸、绿原酸、咖啡酸和三萜酸等有机酸均对皮肤真菌展现出良好的抑菌活性^[51-54]。

2.3.7 挥发油类 挥发油类是很好的抗菌物质,常见的含有挥发油的中药有:丁香、肉桂、八角、花椒、薄荷、艾叶等。挥发油类中的化合物可能会干扰真菌的生物代谢途径,如抑制关键酶的活性或干扰细胞内的重要代谢过程。这些影响可以导致真菌细胞内能量代谢和营养吸收的紊乱,最终导致真菌的生长受到抑制。既往研究表明高良姜挥发油、佛手柑油、花椒油、毛竹叶油、艾叶挥发油等均具有很强的抗真菌活性^[55-59]。

3 中药抑菌机制

中药抑制真菌的作用机制可以通过多种途径实现,其中一些作用机制可能是单一的,而其他可能是

通过多种方式的综合效应来发挥作用。不同的中药具有不同的化学成分和作用机制,因此在临床上需根据具体的真菌感染类型和患者的情况选择合适的中药治疗方案。

3.1 抑制真菌生物膜形成 真菌生物膜是其在宿主组织中生长和定植的重要因素。某些中药可能通过抑制真菌生物膜的形成或破坏已形成的生物膜,阻断真菌的侵袭能力和耐药性的发展。中药中的有效成分作用于真菌后,诱导其产生降解细胞壁和细胞膜的酶类,引起真菌固缩和塌陷,从而使真菌无法进行正常细胞分裂和繁殖,最终导致死亡或失活^[60]。高浓度茶多酚可快速破坏皮肤真菌(白色念珠菌、毛癣菌和曲霉)的细胞膜,干扰细胞内电解质平衡;且可能导致胞内糖类物质外泄至胞外,最终逐渐使细胞丧失活性^[61]。黄连中的黄连碱可能影响白色念珠菌等真菌的生物膜形成,降低真菌生长速率^[62-63]。

3.2 抑制真菌核酸和相关蛋白合成 中药中的化合物可以抑制真菌细胞内的核酸合成过程。核酸是构成生物体遗传信息的基础,对真菌的生长和复制至关重要。抑制核酸合成可以阻碍真菌的基因表达和DNA复制,从而抑制其生长^[64]。此外,中药中的一些活性成分可以抑制真菌细胞内蛋白质的合成过程。蛋白质是真菌细胞内的基本功能分子,对维持真菌细胞的结构和功能至关重要。通过抑制蛋白质合成,中药可以干扰真菌的生物代谢和生长过程^[65]。此外青蒿素提取物可有效降低念珠菌的菌体蛋白合成^[66]。黄连中提取的伯氨喹可抑制酵母菌属和念菌属的蛋白合成。香草酸能结合白色念珠菌的基因组DNA,抑制其DNA复制等^[67]。黄芪提取物可以降低耐氟康唑白色念珠菌的可溶性蛋白总量^[68]。以上充分体现中药可通过破坏真菌生长繁殖所必须的核酸和蛋白质等合成来发挥其抑菌作用。

3.3 抑制真菌酶活性,影响真菌代谢 某些中药的化学物质可影响DNA拓扑异构酶或ATP相关酶类活性,从而干扰和抑制真菌的代谢能力,使之无法正常进行代谢和能量转化,最终导致死亡^[69]。既往研究发现黄芪提取物可以抑制真菌DNA拓扑异构酶的活性,抑制DNA拓扑异构酶催化DNA断裂后的再连接,干扰真菌核酸合成^[68]。三磷酸腺苷(adenosine

triphosphate, ATP) 是关键的能量代谢靶点及重要的酶类反应能量来源,在呼吸和初级代谢中有着非常关键的作用。抑制 ATP 合成酶可能会导致真菌等微生物代谢异常,进而导致其失去生物活性。小檗碱可以增强与碳水化合物摄取相关的酶系统作用,通过扰乱真菌代谢来抑制其生长^[70]。而生物碱类物质(如乌头生物碱和石斛生物碱)可以渗透至细胞内,降低细胞的代谢酶活性,达到抑菌效果^[71]。

3.4 中药的耐药性消除作用 中药不仅具有灭菌活性,甚至有些中药还具有较好的耐药性逆转作用。将中药与联合抗生素治疗真菌性皮肤病,在取得较好的疗效的同时,还可避免致病菌产生耐药性。中药主要通过下列 5 种机制来逆转耐药菌株的耐药性:①抑制真菌酶的活性^[72];②消除耐药质粒^[73-74];③影响细胞膜通透性^[75-76];④抑制耐药菌外排泵^[77-78];⑤抑制耐药基因的表达^[79]等。中药复合剂(主要成分为牛蒡子、金盏花、五加皮、凤仙草和地骨皮)不仅可以降低耐药性基因 Pdr1p 和 Pdr3q 的表达水平,还可以促进破坏细胞膜和细胞核的相关基因的表达,从而降低石膏样小孢子菌和犬小孢子菌等的耐药性^[80],发挥强力抑菌作用。

4 中药抗皮肤真菌的临床应用前景和挑战

4.1 临床应用前景 随着真菌感染在全球范围内的增加和抗药性问题的日益严重,中药作为一种源自传统经验并经过现代科学验证的治疗药物,显得愈发重要和有前景。首先,中药在治疗皮肤真菌感染中显示出多样化的治疗机制。例如,某些中药提取物含有抗真菌活性成分,如茶树油、丹参、苦参等,这些成分通过抑制真菌细胞膜的合成或破坏真菌细胞膜结构,有效抑制了多种皮肤真菌的生长和扩散。其次,中药在治疗皮肤真菌感染中具有较低的毒副作用和较高的安全性。相比于某些化学合成的抗真菌药物,中药通常来源于天然植物或矿物,成分相对单一,不易产生严重的副作用或耐药性问题,适合长期和频繁使用,尤其适合于儿童和老年人群体的治疗需求。此外,中药在促进皮肤修复和免疫调节方面也有独特优势。一些中药不仅能够抑制真菌的生长,还能够促进皮肤的愈合和抗炎作用,有助于改善患者的症状和减轻炎症反应,提高治疗效果。可见,中药在抗皮肤真菌感染的

临床应用前景非常广阔。

4.2 临床应用挑战 中药在抗皮肤真菌感染的临床应用既展示了广阔的前景,也面临一些挑战。首先,中药是传统医学的宝贵资源,在治疗皮肤真菌感染中展现出了多样化的治疗机制和广泛的适用性。许多中药如茶树油、苦参、黄连等,含有丰富的抗真菌活性成分,能够有效抑制真菌的生长和扩散,对治疗指甲癣、白色念珠菌等常见的皮肤真菌感染具有显著效果。这些中药不仅通过抑制真菌细胞膜的合成或干扰其生物代谢途径发挥作用,还能够促进皮肤的修复和免疫调节,提高治疗的整体效果。然而,中药在临床应用中面临一些挑战。首先是标准化和质量控制的问题。由于中药药材的天然来源和复杂成分,其质量和药效可能会因地域、生长环境、采集季节等因素而有所差异,这对于确保治疗效果的一致性和可预测性提出了要求。其次是现代科学研究的深入与合作。尽管中药在传统医学中有悠久的历史和丰富的临床经验,但其治疗机制和药效评估在现代科学研究中仍需要更多的实验室研究和临床试验的支持,以确保其安全性、有效性和科学性。此外,中药的推广和接受度也面临一定的挑战。尽管在亚洲和部分西方国家中,中药在治疗皮肤疾病方面有着广泛应用,但在其他地区,其认可度和接受度仍有待提高。加强中药的国际交流与合作,促进其在全球范围内的推广和应用,将是未来发展的重要方向。

5 结论

中药在抗皮肤真菌感染的临床应用具有广阔的前景和潜力,其对皮肤致病真菌具有显著的抑菌活性,且具有较低的毒副作用和耐药性风险。然而,进一步的研究工作仍然需要进行,以评估中药的安全性、有效性和最佳用药方案,并建立相关的质量控制和标准化体系。随着中药治疗真菌性皮肤病机制的深入探索和临床实践的积累,相信中药在未来能够为治疗皮肤真菌感染提供更加安全、有效的选择,造福全球患者。

参考文献:

- [1] 刘维达,梁官钊,张美洁,等. 医学真菌分类学最新进展[J]. 中国真菌学杂志,2021,16(1):1-5.

- [2] 梁海东,匡玉宝,黄英河,等. 人皮肤癣菌病的防治与临床检验方法[J]. 当代医学,2012,18(1):1-2.
- [3] 杨晓伟,于欢,古少鹏,等. 5种中药对常见皮肤癣菌抑菌效果评价[J]. 中国兽医杂志,2016,52(5):69-71.
- [4] KHURANA A,SARDANA K,CHOWDHARY A. Antifungal resistance in dermatophytes:recent trends and therapeutic implications[J]. Fungal Genetics and Biology,2019, 132: 103255.
- [5] 李文静,林燕.《外科正宗》对癣病的论治[J]. 中医药导报, 2015,21(8):4-6.
- [6] 陈斌. 真菌性皮肤病用药与食疗[M]. 北京:金盾出版社, 2014.
- [7] 罗小军,尕丽娜,刘红霞,等. 中药肤癣洗剂治疗浅部真菌病临床疗效与安全性的随机对照试验[J]. 中华中医药杂志,2016,31(3):987-990.
- [8] 周继刚,付婷婷,汪黎值,等. 海棠凝胶治疗手足癣的临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊,2018,17(1): 47-48.
- [9] 郑玮清,于晓倩,吕慧青. 复方枯矾散联合特比萘芬治疗湿性足癣随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2015, 29(10):122-124.
- [10] 赵一丁,田改苗,孙丹,等. 漏洗散治疗足癣的临床疗效观察及体外抑菌实验研究[J]. 中国真菌学杂志,2019,14 (4):240-244.
- [11] 王鹏,李梅,娇符磊,等. 复方三酸散浸泡治疗足癣临床观察[J]. 中国药业,2021,30(8):67-69.
- [12] 张民. 细菌耐药背景下的中药抗菌作用探析[J]. 西部中医药,2013,26(6):122-124.
- [13] JIN Y S. In vitro antifungal activity of 163 extracts from traditional Chinese medicine herbs[J]. European Journal of Integrative Medicine,2020,39:101213.
- [14] 王玲,吕雪莲,孙令,等. 黄连等6味中药提取物对皮肤癣菌的抗真菌活性研究[J]. 中国皮肤性病学期刊,2008, 22(8):498-500.
- [15] 刘真,赵娟,刘红,等. 18味中药醇提物对动物3种真菌体外抑菌活性的研究[J]. 畜牧兽医科学(电子版),2021 (16):1-5.
- [16] 陈桂平,付戴波,钟志勇,等. 中药不同提取物的抑菌活性及最优组方研究[J]. 江西畜牧兽医杂志,2021(3): 21-23.
- [17] 沈成英,邓冯沂,侯雄军,等. 黄芩汤对临床常见真菌的体外抑菌效果初步观察[J]. 解放军药学学报,2022,35 (6):479-481.
- [18] 章佩,罗忠,邓冯沂,等. 黄芩与不同药物配伍后成分含量的变化及其抗皮肤癣菌作用研究[J]. 药品评价,2023, 20(5):566-571.
- [19] 赵景云. 荷苓止痒搽剂止痒作用机制及安全性评价初步研究[D]. 昆明:昆明理工大学,2013.
- [20] 吴长龙. 中药成份配方“皮癣净”凝胶剂的研制及其抗真菌活性研究[D]. 成都:四川农业大学,2011.
- [21] 高璐,吴建美,曲琳. 中药对皮肤浅部真菌病抑制作用的研究进展[J]. 四川中医,2021,39(1):218-221.
- [22] 邱莹,于腾. 20种中药及其复方抗真菌实验研究[J]. 济宁医学院学报,2007,30(3):237-238.
- [23] SENEVIRATNE C J,WONG R W,SAMARANAYAKE L P. Potent anti-microbial activity of traditional Chinese medicine herbs against *Candida* species[J]. Mycoses,2008, 51(1):30-34.
- [24] 孙明杰,崔斌,陈雷,等. 中药复方喷剂治疗兔须癣毛癣菌病的效果研究[J]. 中国动物传染病学报,2020,28(1): 80-86.
- [25] 薛东运. 复方苦参汤外洗治疗角化过度型足癣的临床疗效[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊,2022,21(1): 49-51.
- [26] LI L P,LIU W,LIU H,et al. Synergistic antifungal activity of berberine derivative B-7b and fluconazole[J]. PLoS One,2015,10(5):e0126393.
- [27] 桂蜀华,付涛,梁远园,等. 苦参碱体外抗真菌活性研究[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(4):382-383.
- [28] 赵海桃,吴小杰,钟明旭,等. 细叶小檗不同生长部位生物碱抑菌活性研究[J]. 北京林业大学学报,2022,44(7): 126-134.
- [29] 孙磊,郭江玉,闫彦,等. 苦参化学成分及其生物碱抑菌活性研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(11): 49-53.
- [30] PENG Y L,LIANG J J,XUE Y,et al. Genus gelsemium and its endophytic fungi-comprehensive review of their traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology[J]. Curr Top Med Chem, 2023, 23(26): 2452-2487.
- [31] 王雅,赵春萌,谢婕,等. 花椒生物碱提取工艺及抗氧化、抑制酪氨酸酶活性研究[J]. 食品工业科技,2014,35(20): 303-307.
- [32] 苏小丽,陈文,王湘君,等. 超声波提取海菖蒲生物碱及

- 抗肿瘤作用研究[J]. 内江科技, 2021, 42(9): 38, 76.
- [33] 王鑫喆, 沈梦婷, 闫鹏举, 等. 黄连生物碱类活性成分与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(1): 109-115.
- [34] 成少宁, 董文宾, 蔺毅峰, 等. 桑叶活性成分的抑菌作用及稳定性研究[J]. 中国酿造, 2021, 40(2): 140-143.
- [35] 陈阳, 廖子蔚, 陶娟娟, 等. 超声波结合酶法提取艾叶总生物碱工艺优化及其抑菌活性[J]. 食品工业科技, 2022, 43(12): 197-205.
- [36] 李克仙. 马齿苋中黄酮类及生物碱类的研究进展[J]. 药物资讯, 2023, 12(4): 317-337.
- [37] 侯媛媛. 大黄和黄芩抑菌活性物质追踪及其抑菌机理研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2015.
- [38] ORHAN D D, ÖZÇELİK B, ÖZGEN S, et al. Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids[J]. Microbiological Research, 2010, 165(6): 496-504.
- [39] CUSHNIE T P, LAMB A J. Antimicrobial activity of flavonoids[J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 26(5): 343-356.
- [40] 刘云宁, 李小凤, 班旭霞, 等. 中药抗菌成分及其抗菌机制的研究进展[J]. 环球中医药, 2015, 8(8): 1012-1017.
- [41] 陆灿, 徐德平. 燕麦组替皂苷的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(1): 68-70.
- [42] 高春燕, 蒋丽珠, 田呈瑞. 枸杞多糖抑菌活性研究[J]. 食品科技, 2007, 32(10): 100-102.
- [43] 潘明, 徐轶婷, 许艳丽, 等. 灵芝发酵液多糖抑菌作用研究[J]. 中国酿造, 2010(2): 56-58.
- [44] 曹冠华, 李泽东, 赵荣华, 等. 生黄精多糖与制黄精多糖抑菌效果比较研究[J]. 食品科技, 2017, 42(9): 202-206.
- [45] KHEMAKHEM I, ABDELHEDI O, TRIGUI I, et al. Structural, antioxidant and antibacterial activities of polysaccharides extracted from olive leaves[J]. International Journal of Biological Macromolecules: Structure, Function and Interactions, 2018, 106: 425-432.
- [46] WANG Z, YANG Q, WANG X, et al. Antibacterial activity of xanthan-oligosaccharide against *Staphylococcus aureus* via targeting biofilm and cell membrane[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 153: 539-544.
- [47] 张彤, 赵芸, 黄伟, 等. 天然多糖抑菌活性及机理研究进展[J]. 湖北农业科学, 2022, 61(11): 158-162, 169.
- [48] FRIEDMAN M, XU A, LEE R, et al. The inhibitory activity of anthraquinones against pathogenic protozoa, bacteria, and fungi and the relationship to structure[J]. Molecules, 2020, 25(13): 3101.
- [49] AGARWAL S K, SINGH S S, VERMA S, et al. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from rheum emodi[J]. J Ethnopharmacol, 2000, 72(1/2): 43-46.
- [50] 武丹, 柯威, 牟珍, 等. 恩施巴戟天总蒽醌类化合物的含量测定[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2011, 28(2): 37-38.
- [51] 熊骏. 云南传统发酵豆豉由来乳酸菌中主要有机的分析及其抑菌效果研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2011.
- [52] 张军, 田子罡, 王建华, 等. 有机酸抑菌分子机理研究进展[J]. 畜牧兽医学报, 2011, 42(3): 323-328.
- [53] 王勇, 孙扬, 周明霞, 等. 14种小分子有机酸的抑菌活性筛选[J]. 河北农业大学学报, 2018, 41(4): 22-28.
- [54] 张悛, 谢志恒, 张瑞雪, 等. 复合精油与有机酸的抑菌效果和协同作用研究[J]. 中国饲料, 2022(8): 46-49.
- [55] 赵二芳, 徐未芳, 刘乐, 等. 花椒抑菌作用研究进展[J]. 中国调味品, 2019, 44(3): 185-188.
- [56] 郭卫东, 郑建树, 邓刚, 等. 佛手挥发油抑菌活性的研究[J]. 中国粮油学报, 2009, 24(8): 103-107.
- [57] 姚永红, 秦娇, 张柏林, 等. 毛竹叶挥发油抑菌活性研究[J]. 食品工业科技, 2010, 31(1): 71-71.
- [58] 黄赛金, 尹爱武, 罗紫英, 等. 高良姜挥发油抑菌及抗氧化作用研究[J]. 食品工业科技, 2015, 36(19): 112-115.
- [59] 刘昱, 胡琦, 贺亚男, 等. 基于谱效关联分析挖掘艾叶挥发油抑菌的质量标志物[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(6): 1017-1026.
- [60] 李亚娜, 陶庆春. 中药抑菌的研究现状及思考[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(2): 198-200.
- [61] 钱丽红, 陶妍, 谢晶. 茶多酚对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的抑菌机理[J]. 微生物学通报, 2010, 37(11): 1628-1633.
- [62] KONG W, ZHAO Y L, XIAO X H, et al. Investigation of the anti-fungal activity of coptisine on *Candida albicans* growth by microcalorimetry combined with principal component analysis[J]. Journal of Applied Microbiology, 2009, 107(4): 1072-1080.
- [63] 张庆莲, 黄娟, 邵单炫, 等. 黄连抗菌作用研究进展[J]. 中医药信息, 2019, 36(5): 125-127.
- [64] 彭齐, 谢丽玲, 谢俊. 中药抑菌机制的研究方法[J]. 生物技术进展, 2015, 5(1): 66-69.

- [65] 王海涛. 大豆异黄酮的抑菌活性及其机制的研究[D]. 沈阳:辽宁师范大学,2009.
- [66] SUMLU E, AYDIN M, KORUCU E N, et al. Artemisinin may disrupt hyphae formation by suppressing biofilm-related genes of candida albicans: in vitro and in silico approaches[J]. *Antibiotics(Basel)*, 2024, 13(4):310.
- [67] KHAN F A, IRSHAD R, TANVEER N, et al. Unleashing the potential of vanillic acid : a new twist on nature's recipe to fight inflammation and circumvent azole-resistant fungal infections[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2024, 145:107254.
- [68] HAN B, CHEN J, YU Y Q, et al. Antifungal activity of rubus chingii extract combined with fluconazole against fluconazole-resistant candida albicans[J]. *Microbiol Immunol*, 2016, 60(2):82-92.
- [69] LEE S Y, KIM K B W R, LIM S I, et al. Antibacterial mechanism of myagropsis myagroides extract on listeria monocytogenes[J]. *Food Control*, 2014, 42:23-28.
- [70] DU G F, LE Y J, SUN X, et al. Proteomic investigation into the action mechanism of berberine against streptococcus pyogenes[J]. *Journal of Proteomics*, 2020, 215:103666.
- [71] FENG Y, HAO F. Hansenia weberbaueriana (Fedde ex H. wolff) pimenov & kljuykov extract suppresses proliferation of HepG2 cells via the PTEN-PI3K-AKT pathway uncovered by integrating network pharmacology and in vitro experiments [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12:620897.
- [72] 张娟. 中药对产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)大肠杆菌耐药性消除效果[D]. 咸阳:西北农林科技大学,2021.
- [73] ROZWANDOWICZ M, BROUWER M S M, FISCHER J, et al. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in Enterobacteriaceae [J]. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, 73(5):1121-1137.
- [74] 陈璐, 邓翔文, 郑婷婷, 等. 4种中药单体对 IncX4 型质粒 pSD11 稳定性的影响[J]. *应用与环境生物学报*, 2023, 29(1):57-63.
- [75] 匡秀华, 李艳玲, 李向辉, 等. 黄藤素对动物源耐药沙门氏菌抑菌作用的初步研究[J]. *现代牧业*, 2020, 4(2):6-12.
- [76] 张凯睿, 宋晓平, 刘增援, 等. 地榆提取物对多重耐药大肠埃希氏菌的抑菌活性及机制研究[J]. *动物医学进展*, 2021, 42(10):61-65.
- [77] 童垚俊, 张敬宇, 孙诺, 等. 小檗碱通过挟持药物外排泵 Mdr1p 逆转白色念珠菌的多药耐药[J]. *科学通报(英文版)*, 2021, 66(18):1895-1905.
- [78] 赵子玉, 张鹏, 王春光, 等. 黄芩苷对大肠杆菌 AcrB 外排泵的抑制作用及其机制[J]. *中国兽医学报*, 2022, 42(9):1861-1868.
- [79] 杨雪琼, 陈锡娇, 高玉芳, 等. 多重耐药铜绿假单胞菌耐药基因分析与抗菌中药筛选[J]. *卫生职业教育*, 2021, 39(5):98-101.
- [80] 段妍, 李睿亚, 王剑, 等. 基于高通量测序研究牛蒡子等五味中药合剂对皮肤浅部真菌病的作用机理[J]. *内蒙古医学杂志*, 2019, 51(7):769-771.

(收稿日期:2024-06-12)