

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.22.016

定君生联合氟康唑序贯治疗重度外阴阴道假丝酵母菌病临床观察*

邹端¹, 周永恒², 谢丽珍¹, 林敏³, 李振华¹, 严鹏科^{1△}

(1. 广州医科大学附属第三医院, 广东 广州 510150; 2. 广东省广州市增城区人民医院, 广东 广州 511316; 3. 广东省广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510623)

摘要:目的 研究阴道用乳杆菌活菌胶囊(定君生)联合氟康唑序贯治疗重度外阴阴道假丝酵母菌病(SVVC)的疗效、安全性及对炎症因子水平的影响。方法 选取广州医科大学附属第三医院2016年2月至2017年11月收治的SVVC患者107例,采取随机数字表法分为观察组(53例)和对照组(54例),观察组患者先给予氟康唑胶囊治疗1周,后序贯利用定君生胶囊治疗1周,对照组患者仅采用氟康唑胶囊治疗2周。结果 观察组总有效率为79.25%,显著高于对照组的31.48%($\chi^2=24.669, P<0.01$);治疗后,两组患者血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显下降($P<0.05$),观察组下降幅度均大于对照组($P<0.05$),且恢复至正常值;观察组真菌清除率为75.47%,明显高于对照组的22.22%($\chi^2=30.361, P<0.01$);两组不良反应发生率相当(11.32% vs 12.96%, $\chi^2=0.068, P>0.05$)。结论 定君生联合氟康唑序贯治疗SVVC安全有效,能抑制阴道内假丝酵母菌的生长,并改善微生态环境,值得临床推广。

关键词:阴道用乳杆菌活菌胶囊;氟康唑;序贯治疗;假丝酵母菌病;临床疗效

中图分类号:R969.4;R984

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)22-0053-03

Clinical Observation on Dingjunsheng Combined with Fluconazole in the Sequential Treatment of Severe Vulvovaginal Candidiasis

Zou Duan¹, Zhou Yongheng², Xie Lizhen¹, Lin Min³, Li Zhenhua¹, Yan Pengke¹

(1. The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510150; 2. Zengcheng District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangdong, China 511316; 3. Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong, China 510623)

Abstract: Objective To study the effect and safety of Live Lactobacillus Capsule for Vaginal Use(Dingjunsheng) combined with fluconazole in the sequential treatment of severe vulvovaginal candidiasis(SVVC) and its effect on inflammatory factors. **Methods** Totally 107 SVVC patients admitted to The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from February 2016 to November 2017 were selected and divided into the observation group(53 cases) and the control group(54 cases) according to the random number table method. The patients in the observation group were treated with Fluconazole Capsules for 1 week and then treated by the sequential treatment of Dingjunsheng Capsules for 1 week. The patients in the control group were treated with Fluconazole Capsules for 2 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 79.25%, which was significantly higher than 31.48% of the control group($\chi^2=24.669, P<0.01$). After treatment, the levels of serum CRP, IL-6 and TNF- α in the two groups were significantly decreased($P<0.05$), and the decrease in the observation group was more significant than that of the control group($P<0.05$), and the levels of the above indexes returned to normal. The clearance rate of fungi in the observation group was 75.47%, which was significantly higher than 22.22% in the control group($\chi^2=30.361, P<0.01$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups was similar(11.32% vs. 12.96%, $\chi^2=0.068, P>0.05$). **Conclusion** Dingjunsheng combined with fluconazole in the sequential treatment of SVVC is safe and effective, it can inhibit the growth of vaginal *Candida albicans*, and improve the micro-ecological environment, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Live Lactobacillus Capsule for Vaginal Use; fluconazole; sequential treatment; vulvovaginal candidiasis; clinical effect

外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)也称为外阴阴道念珠菌病,是由假丝酵母菌引起的常见外阴阴道炎症,常见于育龄期妇女,近年来发病率呈明显上升趋势。本病病因主要为治疗不规范、妊娠期、抗生素使用不当等情况造成阴道念珠菌数量增加并形成菌丝,阴道内菌群失调,给假丝酵母菌的大量繁殖提供了机会^[1]。其症状主要表现为外阴瘙痒、灼痛,严重

时坐卧不安,异常痛苦,常伴有尿频、尿急及性交痛等,重度外阴阴道假丝酵母菌病(SVVC)甚至伴有阴道外皮黏膜损伤等严重症状,且易反复发作,给患者带来很大的痛苦^[2]。临床研究认为,治疗VVC的关键在于消除诱因,根据患者情况选择局部或全身应用抗真菌药物,因此传统治疗方法多采用口服抗真菌类药物(如氟康唑)治疗,虽可有效杀死阴道黏膜表面及深层的假丝酵母

*基金项目:2015年度广州医科大学附属第三医院科研课题立项项目[2015Y06]。

第一作者:邹端,女,大学本科,初级药师,研究方向为药理学,(电子信箱)656417090@qq.com。

△通信作者:严鹏科,男,博士研究生,主任药师,研究方向为药理学,(电子信箱)sd2016123@126.com。

菌,但忽视了阴道上皮的定植抗力,难以阻挡病原菌的入侵,病原菌再次于阴道表皮黏膜获得繁殖环境而引起反复感染,这也是VVC极易复发的原因^[3]。为此,临床常采用阴道用乳杆菌活菌胶囊(商品名定君生)治疗,其为乳酸杆菌活菌抑制剂,能牢牢与阴道上皮细胞黏附定植,从而形成空间上的占位保护^[4-5]。本研究采用定君生联合氟康唑序贯治疗SVVC,通过测定血清中C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平及观察临床疗效,以寻找SVVC理想的治疗方案。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[6]:阴道分泌物真菌检验为阳性;有外阴瘙痒、炙烤痛,并有性交痛、尿痛等症状,阴道分泌物悬滴镜检可见假丝酵母菌芽生孢子、假菌丝等;本研究遵守医学伦理学原则,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准^[6]:有其他生殖道炎症;治疗前2个月内有抗真菌治疗史;研究过程中妊娠及中途终止测试。

病例选择与分组:选取广州医科大学附属第三医院2016年2月至2017年11月收治的SVVC患者107例,按随机数字表法分为观察组(53例)和对照组(54例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	观察组($n=53$)	对照组($n=54$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁) 范围	22~40	21~39		
$\bar{X} \pm s$	32.34 $\pm$ 2.18	32.01 $\pm$ 2.24	0.752	0.454
病程(年) 范围	0.45~1.82	0.50~1.73		
$\bar{X} \pm s$	1.44 $\pm$ 0.75	1.61 $\pm$ 0.68	1.364	0.176
病因 治疗不规范	29	30	0.008	0.931
(例) 抗生素使用不当	24	24	0.008	0.931
症状 外阴阴道瘙痒、烧灼痛	50	51	0.001	0.981
(例) 外阴阴道黏膜充血	37	35	0.303	0.582
外阴潮红或水肿	11	13	0.169	0.681

1.2 方法

对照组患者口服氟康唑胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字H10960164,规格为每粒0.15g),每次1粒,每天1次,以1周为1个疗程,治疗2个疗程。观察组患者第1周予以阴道用乳杆菌活菌胶囊(商品名定君生,内蒙古双奇药业股份有限公司,国药准字S20030005,规格为每粒0.25g),用法为清洁外阴后,戴上指套将胶囊放入阴道深部,每次1粒,每晚1次,7d后改为口服氟康唑治疗,用法用量同对照组,再治疗7d。

1.3 观察指标及疗效判定标准

炎症因子水平:采集患者静脉血2mL,以2500r/min

的速率离心5min,取上层血清。采用胶乳增强免疫比浊法测定血清CRP水平(试剂盒由南京诺唯赞生物科技有限公司提供),用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清中TNF- α 及IL-6水平,试剂盒由赛默飞世尔科技有限公司提供,严格按试剂盒说明书操作。

真菌清除情况:对患者的阴道分泌物进行采样,无菌环境中置载玻片上制成涂片(载玻片由江苏世泰实验器材有限公司提供),然后将载玻片置显微镜下,观察假丝酵母菌生存状况,严格按载玻片使用说明书操作。

临床疗效^[6]:显效,外阴瘙痒、灼痛等临床症状和体征消失,阴道假丝酵母菌镜检、培养结果为阴性;有效,外阴瘙痒、灼痛、白带异常等临床症状明显改善,阴道假丝酵母菌镜检、培养结果为阴性或阳性;无效,临床症状未改善或加重,阴道假丝酵母菌镜检、培养结果为阳性。总有效=显效+有效。

不良反应:观察并记录患者治疗期间可能出现的局部过敏、头晕等药品不良反应。若出现严重不良反应应立即停止用药并加强监护。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。治疗过程中,观察组患者出现轻度不良反应6例,其中局部过敏2例,头晕4例,不良反应发生率为11.32%(6/53);对照组患者出现轻度不良反应7例,其中局部过敏3例,头晕4例,不良反应发生率为12.96%(7/54)。两组不良反应发生率相当($\chi^2=0.068$, $P=0.795>0.05$),且均未出现重度不良反应。

3 讨论

VVC是由假丝酵母菌引起的,在15~49岁女性中较为普遍的外阴阴道炎,这是由于患者阴道内乳杆菌数降低,VVC病原物感染过程反复并容易重复发病,特别是SVVC,发病时症状更严重^[7]。单用抗真菌类药物治疗VVC治标不治本,无法改善优化VVC患者阴道局部以乳杆菌为主的环境,也不能杜绝复发。而处于生育期的普通女性阴道内有大量正常寄殖菌,其中正常生育期女性阴道内的优势菌群就有乳杆菌,对阴道有着天然的维护作用^[8]。因此,在杀灭假丝酵母菌的同时恢复乳杆菌的主导地位,恢复阴道内正常的微生态环境是治疗SVVC的关键^[9]。假丝酵母菌亦称念珠菌,是一种条件致病菌,当阴道局部微生态发生改变时可导致假丝酵母菌大量繁殖并黏附于阴道黏膜,从而诱发VVC^[10]。氟康唑为吡咯类抗真菌药物,可选择性干扰真菌的细胞色素P450的活性,从而抑制真菌细胞膜上麦角固醇的生物

表2 两组患者血清炎症因子水平及真菌清除情况比较

组别	CRP($\bar{X} \pm s$, mg/mL)		IL($\bar{X} \pm s$, pg/mL)		TNF- α ($\bar{X} \pm s$, ng/mL)		假丝酵母菌清除[例(%)]
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组($n=53$)	10.33 $\pm$ 2.64	6.04 $\pm$ 1.19*	90.15 $\pm$ 5.43	2.58 $\pm$ 1.12*	45.85 $\pm$ 7.92	1.09 $\pm$ 0.78*	40(75.47)
对照组($n=54$)	10.15 $\pm$ 2.48	8.34 $\pm$ 1.35*	89.96 $\pm$ 5.24	12.68 $\pm$ 4.33*	46.03 $\pm$ 8.60	2.27 $\pm$ 0.65*	12(22.22)
t/χ^2 值	0.363	9.353	0.184	16.585	0.113	8.493	30.361
P 值	0.717	0.000	0.854	0.000	0.911	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=53$)	7(13.21)	35(66.04)	11(20.75)	42(79.25)*
对照组($n=54$)	3(5.56)	14(25.93)	37(68.52)	17(31.48)

注:与对照组比较, $\chi^2=24.669$,* $P=0.000<0.01$ 。

合成,对阴道内的假丝酵母菌有较好的杀灭作用^[11]。定君生是从人体阴道内分离出的乳杆菌活菌制剂,可定植于阴道黏膜上,并通过自身代谢产生乳酸和过氧化氢来调节阴道内的pH^[12],继而抑制假丝酵母菌的生长繁殖。

CRP是机体出现组织损伤或受到微生物入侵等炎症性刺激时肝细胞合成的应急性蛋白^[13],可用于感染性疾病的诊断;TNF- α 是由巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白,有炎症感染的患者TNF- α 水平将高于正常人^[14];IL-6是由2条糖蛋白链组成的多肽^[15],参与炎症反应和发热反应,因此可作为炎症发生的预测因子^[16]。治疗前,两组患者以上3项指标水平均较高,表明机体出现炎症感染,结合临床症状诊断为SVVC^[17]。治疗后,3项指标水平均下降,说明两种治疗方式均有效;观察组下降幅度较对照组更明显($P<0.05$),并恢复至正常水平,且观察组总有效率及真菌清除率明显高于对照组($P<0.05$),说明定君生联合氟康唑序贯治疗SVVC更加有效。两组不良反应发生率相当且均不高,均未出现严重不良反应,说明序贯治疗SVVC安全性较高。

综上所述,定君生联合氟康唑序贯治疗SVVC安全有效,能有效抑制阴道内假丝酵母菌的生长,并改善微生态环境,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 陈曦,刘朝晖.乳杆菌制剂与抗真菌药物联合及序贯应用治疗重度外阴阴道假丝酵母菌病疗效研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,13(3):293-296.
- [2] 梁寿容.定君生联合氟康唑、三维制霉菌素栓治疗外阴阴道假丝酵母菌病的疗效观察[J].中国保健营养,2016,26(11):177.
- [3] 刘新月.凯妮汀联合定君生序贯治疗霉菌性阴道炎的疗效观察[J].医学信息,2015,32(3):15-17.
- [4] 彭艳萍.克霉唑阴道栓联合定君生对复发型外阴阴道假丝酵母菌病的疗效分析[J].母婴世界,2016,6(14):56-58.
- [5] 苏绍民.不同方案治疗重度外阴阴道假丝酵母菌病疗效比较[J].淮海医药,2017,35(1):29-31.

- [6] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2015:401-413.
- [7] 罗纯,周勤仙,杨岚.定君生在复发性念珠菌性阴道炎治疗中的临床应用探讨[J].基层医学论坛,2017,21(17):2196-2197.
- [8] 罗晓旋.乳酸杆菌制剂定君生治疗非特异性阴道炎观察[J].现代临床医学,2017,43(2):112-114.
- [9] 杨文捷.甲硝唑联合阴道用乳杆菌活菌胶囊(定君生)治疗细菌性阴道病的疗效观察[J].中国现代医生,2015,53(33):112-114.
- [10] Vladareanu R, Miha D, Mitran M, et al. New evidence on oral L. plantarum P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis(RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(1):262-267.
- [11] Kim JM, Park YJ. Probiotics in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Vaginal Infections: Review Article[J]. J Menopausal Med, 2017, 23(3):139-145.
- [12] Momenzadeh M, Vard A, Talebi A, et al. Computer-aided diagnosis software for vulvovaginal candidiasis detection from Pap smear images[J]. Microsc Res Tech, 2018, 81(1):13-21.
- [13] Sherry L, Kean R, McKloud E, et al. Biofilms Formed by Isolates from Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Patients are Heterogeneous and Insensitive to Fluconazole[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(9):22-24.
- [14] Kenechukwu FC, Attama AA, Ibezim EC, et al. Surface-modified mucoadhesivemicrogels as a controlled release system for miconazole nitrate to improve localized treatment of vulvovaginal candidiasis[J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 111:358-375.
- [15] Talaei Z, Sheikhabaei S, Ostadi V, et al. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Could It Be Related to Cell-Mediated Immunity Defect in Response to Candida Antigen? [J]. Int J Fertil Steril, 2017, 11(3):134-141.
- [16] Banaeian S, Sereshti M, Rafieian M, et al. Comparison of vaginal ointment of honey and clotrimazole for treatment of vulvovaginal candidiasis: A random clinical trial[J]. J Mycol Med, 2017, 27(4):494-500.
- [17] Abbasi Nejat Z, Farahyar S, Falahati M, et al. Molecular Identification and Antifungal Susceptibility Pattern of Non-albicans Candida Species Isolated from Vulvovaginal Candidiasis[J]. Iran Biomed J, 2017, 22(1):33-41.

(收稿日期:2018-01-02;修回日期:2018-06-06)