

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)10-0114-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.10.025



二氧化碳激光联合克霉唑阴道片治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病临床观察*

卢迎新, 韦玮, 张春兰, 方梓羽

(广西壮族自治区柳州市工人医院, 广西柳州 545000)

摘要:目的 探讨二氧化碳(CO₂)激光联合克霉唑阴道片治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病(RVVC)的临床疗效。方法 选取医院2021年7月至2022年6月收治的RVVC患者100例,随机分为对照组和观察组,各50例。两组患者均予克霉唑阴道片治疗,观察组患者加用CO₂激光治疗。两组均连续治疗6个月,并于治疗后1个月、3个月、6个月、12个月随访。结果 观察组总有效率为92.00%,显著高于对照组的72.00%($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的阴道菌群密度及菌种多样性均为II-III级的例数多于对照组,且观察组阴道微生态正常率为86.00%,显著高于对照组的46.00%($P < 0.05$)。观察组患者治疗后的白细胞介素6、降钙素原及肿瘤坏死因子- α 水平均显著低于对照组($P < 0.05$),白带异常、外阴瘙痒、外阴灼痛、黏膜红肿消失时间均显著短于对照组($P < 0.05$)。观察组患者治疗后3个月、6个月、12个月的复发率均显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 CO₂激光联合克霉唑阴道片治疗RVVC,可有效改善患者的临床症状,恢复阴道菌群平衡,减轻炎症反应,缩短症状消失时间,减少复发。

关键词:二氧化碳激光;克霉唑阴道片;复发性外阴阴道假丝酵母菌病;阴道菌群;炎症因子;临床疗效

Clinical Observation of Carbon Dioxide Laser Combined with Clotrimazole Vaginal Tablets in the Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis

LU Yingxin, WEI Wei, ZHANG Chunlan, FANG Ziyu

(Liuzhou Workers' Hospital, Liuzhou, Guangxi, China 545000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of carbon dioxide (CO₂) laser combined with Clotrimazole Vaginal Tablets in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC). **Methods** A total of 100 patients with RVVC admitted to the hospital from July 2021 to June 2022 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 50 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Clotrimazole Vaginal Tablets, on this basis, the patients in the observation group were treated with CO₂ laser. Both groups were treated continuously for six months and followed up at one, three, six and twelve months after treatment. **Results** The total effective rate in the observation group was 92.00%, which was significantly higher than 72.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the cases of vaginal microbiota density and vaginal microbiota diversity of grades II-III in the observation group were more than those in the control group; and the normal rate of vaginal microenvironment in the observation group was 86.00%, which was significantly higher than 46.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), the disappearance time of abnormal leucorrhea, vulva itching, vulva burning pain, redness and swelling of mucosa was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). The recurrence rates at three, six, and twelve months after treatment in the observation group were

*基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题[Z20210658]。

第一作者:卢迎新,女,硕士,主治医师,研究方向为妇科相关疾病的基础与临床,(电子信箱)luyx202308@163.com。

[24] 戚世玲,刘清,何仁亮,等. MEBO联合微粒皮种植对糖尿病足创面组织中VEGF、EGF表达水平的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2022, 34(4): 240-243.
[25] 康前雁,杨玉,张秀丽,等. 糖尿病患者血清VEGF浓度与糖化血红蛋白及糖尿病病程相关性研究[J]. 国际眼科杂志, 2010, 10(12): 2273-2274.
[26] LIU Y, MIN DQ, BOLTON T, et al. Increased Matrix Metalloproteinase-9 Predicts Poor Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers[J]. Diabetes Care, 2009, 32(1): 117-119.
[27] 周忠志,奉水华,黄新灵,等. MMP-1、9及TIMP-1、EGF

在慢性皮肤溃疡治疗前后水平变化[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 865-867.
[28] 胡承浩,李东宇,庞宗超,等. 封闭式负压引流技术治疗糖尿病足对创面组织中TGF- β_1 及其受体表达的影响研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(8): 1061-1065.
[29] 唐乾利,李利青,李辉,等. MEBT/MEBO对大鼠糖尿病足创面组织TGF- β_1 、Smad3、P-smad3表达及形态学结构的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(3): 283-288.
(收稿日期:2023-10-25;修回日期:2024-01-02)

significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** CO₂ laser combined with Clotrimazole Vaginal Tablets can effectively improve clinical symptoms, restore vaginal microbiota balance, relieve inflammatory reactions, shorten symptom disappearance time, and decrease recurrence in patients with RVVC.

Key words: CO₂ laser; Clotrimazole Vaginal Tablets; recurrent vulvovaginal candidiasis; vaginal microbiota; inflammatory factor; clinical efficacy

外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)占微生物所致阴道炎的25%~30%^[1]。假丝酵母菌为条件致病性真菌,当机体免疫力下降、阴道内菌群失衡后会侵犯组织,从而引发炎症反应^[2],主要表现为外阴阴道瘙痒、灼烧感,症状时轻时重,发作无规律,还存在不同程度的白带异常、排尿疼痛等症状,严重影响患者的健康^[3]。复发性外阴阴道假丝酵母菌病(RVVC)是指VVC经治疗后,1年内反复发作不少于4次^[4]。克霉唑(阴道片)主要用于治疗阴道感染性疾病,其主要是通过抑制真菌细胞细胞膜的合成,从而发挥广谱抗真菌作用^[5]。但单用的疗效不佳。二氧化碳(CO₂)激光为新型非药物治疗方式,利用激光的热凝固阻断假丝酵母菌的滋生,并使其结痂,自然脱落,长出新生组织,能有效改善RVVC症状^[6]。基于此,本研究中探讨了CO₂激光联合克霉唑阴道片治疗RVVC的临床疗效,为其治疗方法的选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合RVVC诊断标准^[7];月经规律,且经期持续至少72 h;1年内发病次数 ≥ 4 次;近2周内未使用过广谱抗菌药物。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号20210317),患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:子宫或附件手术史;临床资料不完整;月经期、妊娠期或哺乳期。

病例选择与分组:选取医院2021年7月至2022年6月收治的RVVC患者100例,随机分为对照组和观察组,各50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。

1.2 方法

两组患者均予克霉唑阴道片(德国Bayer AG公司,进口药品注册证号J20130174,规格为每片0.5 g)治疗,

表1 两组患者一般资料比较($n = 50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 50$)

组别	年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程($\bar{X} \pm s$, 年)	婚姻史(例)		
			未婚	已婚	离异
对照组	34.47 ± 10.22	1.52 ± 0.30	11	23	16
观察组	35.12 ± 10.30	1.54 ± 0.33	13	22	15
t/χ^2 值	0.317	0.317	1.204		
P 值	0.752	0.752	0.410		

3 d 1次,共2次。给药前先清洗外阴,然后用投药器将药片置阴道深处。待真菌学镜检结果转阴、临床症状消失后,于月经来潮前3天及月经干净当日睡前给药,每次1片,每日1次。以2轮为1个疗程,连续治疗6个疗程(6个月)。观察组患者于月经干净后加用CO₂激光,照射外阴及阴道,选择L-H模式,能量为80~120 mJ/Pixel,每次30 min,每月1次,连续治疗6个月。两组患者均于治疗后1,3,6,12个月随访(观察复发情况)。

1.3 观察指标与疗效判定标准

阴道菌群密度和菌种多样性:取患者阴道冲洗液均匀涂布于载玻片,烘干,革兰染色,置100倍油镜下随机选取20个视野观察细菌分布。平均细菌数目以1~9个、10~99个、100~999个、 ≥ 1000 个,平均细菌菌群数以1~3种、4~6种、7~9种、 ≥ 10 种分别为I级、II级、III级、IV级。以菌群密度及菌群多样性均为II-III级,且优势菌群为乳杆菌判定为阴道微生态正常,否则为微生态异常^[8]。

炎症因子水平:采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测患者治疗前后阴道分泌物中白细胞介素6(IL-6)、降钙素原(PCT)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司,并严格按说明书操作。

症状消失时间:记录患者治疗期间白带异常、外阴瘙痒、外阴灼痛、黏膜红肿消失时间。

疗效判定^[9]:显效,症状消失,阴道分泌物涂片油镜检查连续3次均未见假丝酵母菌;有效,症状改善,阴道分泌物涂片油镜检查可见假丝酵母菌;无效,症状未改善,阴道分泌物涂片油镜检查可见假丝酵母菌。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;不符合时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行Mann-Whitney U 检验。计数资料以率(%)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至表7。治疗后,观察组患者阴道微生态正常率为86.00%,显著高于对照组的46.00% ($P < 0.05$)。

3 讨论

酵母菌为广泛存在于人类和动物中的共生真菌,通常不致病,但当其过度增殖或宿主免疫低下时,会引

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n = 50]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n = 50]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	13(26.00)	23(46.00)	14(28.00)	36(72.00)
观察组	21(42.00)	25(50.00)	4(8.00)	46(92.00)
χ^2 值				6.775
P值				0.009

表3 两组患者阴道菌群密度比较[例(%), n = 50]

Tab. 3 Comparison of vaginal microbiota density between the two groups [case (%), n = 50]

组别	治疗前				治疗后			
	对照组	观察组	χ^2 值	P值	对照组	观察组	χ^2 值	P值
I级	21(42.00)	21(42.00)	0.000	1.000	27(54.00)	9(18.00)	14.063	0.000
II级	24(48.00)	25(50.00)	0.040	0.841	21(42.00)	36(72.00)	9.180	0.002
III级	3(6.00)	3(6.00)	0.177	0.674	2(4.00)	4(8.00)	0.177	0.674
IV级	2(4.00)	1(2.00)	0.000	1.000	0(0)	1(2.00)	0.000	1.000

表4 两组患者阴道菌群多样性比较[例(%), n = 50]

Tab. 4 Comparison of vaginal microbiota diversity between the two groups [case (%), n = 50]

分级	治疗前				治疗后			
	对照组	观察组	χ^2 值	P值	对照组	观察组	χ^2 值	P值
I级	22(44.00)	21(42.00)	0.041	0.840	21(42.00)	6(12.00)	11.416	0.001
II级	25(50.00)	25(50.00)	0.000	1.000	24(48.00)	31(62.00)	1.980	0.159
III级	3(6.00)	4(8.00)	0.000	1.000	5(10.00)	12(24.00)	3.473	0.062
IV级	0(0)	0(0)	0.000	1.000	0(0)	1(2.00)	0.000	1.000

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, n = 50)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, n = 50)

组别	IL-6(pg/mL)		PCT(μ g/L)		TNF- α (pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	19.26 \pm 2.33	13.60 \pm 1.57*	1.26 \pm 0.15	0.37 \pm 0.05*	77.56 \pm 7.89	52.07 \pm 5.38*
观察组	19.52 \pm 2.27	10.11 \pm 1.22*	1.25 \pm 0.13	0.28 \pm 0.03*	78.23 \pm 7.95	41.63 \pm 4.40*
t值	0.559	12.287	0.353	10.804	0.419	10.515
P值	0.577	0.000	0.725	0.000	0.676	0.000

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05。

Note: Compared with those before treatment, *P < 0.05.

表6 两组患者症状消失时间比较[M(P₂₅, P₇₅), d, n = 50]

Tab. 6 Comparison of symptom disappearance time between the two groups [M(P₂₅, P₇₅), d, n = 50]

组别	白带异常	外阴瘙痒	外阴灼痛	黏膜红肿
对照组	3.00(3.00, 5.00)	3.00(3.00, 4.00)	4.00(3.00, 4.00)	4.00(3.00, 4.00)
观察组	2.00(2.00, 3.00)	2.00(2.00, 3.00)	2.00(2.00, 3.00)	3.00(2.00, 3.00)
Z值	4.721	4.229	9.650	5.571
P值	0.001	0.001	0.001	0.001

起感染^[10]。有研究发现,当阴道局部免疫防御能力不足时,酵母菌过度产生,菌株致病性增强,会造成阴道微

表7 两组患者治疗后复发情况比较[例(%), n = 50]

Tab. 7 Comparison of recurrence rate after treatment between the two groups [case (%), n = 50]

组别	1个月	3个月	6个月	12个月
对照组	1(2.00)	8(16.00)	12(24.00)	19(38.00)
观察组	0(0)	2(4.00)	4(8.00)	7(14.00)
χ^2 值	1.010	4.000	4.762	7.484
P值	0.315	0.046	0.029	0.006

环境失衡,从而诱发VVC^[11]。其临床表现包括外阴瘙痒、外阴灼痛、外阴红肿、阴道分泌物增多等,伴泌尿系统症状等,甚至可导致性功能障碍^[12]。若治疗不当,复发性或长期疾病可能导致RVVC^[13]。RVVC可导致患者严重的情绪困扰和身体不适^[14]。克霉唑主要成分为麦角甾醇,能抑制真菌繁殖,同时达到抗菌消炎的目的,可迅速缓解临床不适症状^[15]。CO₂激光治疗属微创治疗,既有侵入性治疗(有创)的快速和显著效果,又具有非侵入性治疗(无创)副作用小、恢复时间短的优势,对RVVC疗效明显^[16]。乳酸杆菌是健康女性阴道中的优势菌,其分离率高达80%,能抑制其他细胞生长。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组;观察组治疗后阴道菌群密度及菌种多样性为II-III级的例数及微生态正常例数显著多于对照组,各症状消失时间显著短于对照组,治疗结束后3,6,12个月的复发率显著低于对照组,与刘辉煌^[17]、杨涵等^[18]的研究结果类似。提示联合治疗可有效改善RVVC患者的临床症状,恢复阴道菌群平衡,缩短症状消失时间,降低复发率。分析原因可能为其对酵母菌和其他真菌具有广泛抗菌活性。其抗真菌特性与麦角甾醇合成的相互作用介导(通过抑制真菌细胞色素14 α -去甲基酶),最终导致真菌细胞壁渗漏增加,细胞壁结构和功能破坏^[19]。CO₂激光可促进阴道黏膜血管新生,刺激阴道结缔组织新胶原蛋白合成,构建阴道正常菌群水平,恢复阴道黏膜微生态平衡,利于RVVC的治疗^[20]。

当体内平衡被感染或组织损伤破坏时,IL-6会立即产生,并通过激活急性期和免疫反应防御紧急应激。然而,IL-6的过度和持续合成失调会导致急性炎症反应综合征和慢性免疫介导的各种疾病发作或发展^[21]。PCT水平在机体炎症反应和感染期间升高,阴道内细菌感染越严重,PCT水平越高^[22-23]。TNF- α 是由许多细胞(包括但不限于巨噬细胞、自然杀伤细胞和T淋巴细胞)产生的主要促炎细胞因子,在调节炎症反应和防御各种组织和细胞中微生物病原体方面起着至关重要的作用^[24-25]。本研究结果显示,两组患者治疗后的IL-6, PCT, TNF- α 水平均较治疗前降低,且观察组较对照组降低更显著,与于红艳等^[26]的研究结果类似。提示联合治疗可有效降低阴道分泌物中IL-6, PCT, TNF- α 水

平。可能是因为两者联用可明显抑制阴道炎性反应,降低阴道分泌物中IL-6,PCT,TNF- α 水平,改善临床症状。但本研究仅纳入我院收治患者,可能因地域差异影响研究结果。

综上所述,CO₂激光联合克霉唑阴道片治疗RVVC,可有效改善患者的临床症状,恢复阴道菌群平衡,减轻炎症反应,缩短症状消失时间,减少复发。

参考文献

- [1] RODRÍGUEZ - CERDEIRA C, GREGORIO MC, MOLARES - VILA A, et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 174(1): 110 - 125.
- [2] JENG HS, YAN TR, CHEN JY. Treating vaginitis with probiotics in non - pregnant females: A systematic review and meta - analysis [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(4): 3749 - 3765.
- [3] MIZGIER M, JARZABEK - BIELECKA G, MRUCZYK K, et al. The role of diet and probiotics in prevention and treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in adolescent girls and non - pregnant women [J]. Ginekol Pol, 2020, 91(7): 412 - 416.
- [4] ROSATI D, BRUNO M, JAEGER M, et al. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective [J]. Microorganisms, 2020, 8(2): 144 - 157.
- [5] THAMKHANDHO M, CHAYACHINDA C. Vaginal tablets of dequalinium chloride 10 mg versus clotrimazole 100 mg for vaginal candidiasis: a double - blind, randomized study [J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303(1): 151 - 160.
- [6] ZHANG J, LIN P, LI J, et al. Efficacy of laser therapy combined with topical antifungal agents for onychomycosis: a systematic review and meta - analysis of randomised controlled trials [J]. Lasers Med Sci, 2022, 37(6): 2557 - 2569.
- [7] MATHESON A, MAZZA D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2017, 57(2): 139 - 145.
- [8] HILL GB. The microbiology of bacterial vaginosis [J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 169(2 Pt 2): 450 - 454.
- [9] 刘杰, 周晓涵, 祝秀芝. 乳酸菌逆转复发性外阴阴道假丝酵母菌患者阴道微生态失衡的临床研究 [J]. 健康研究, 2020, 40(6): 696 - 699.
- [10] FILBECK S, CERULLO F, PFEFFER S, et al. Ribosome - associated quality - control mechanisms from bacteria to humans [J]. Mol Cell, 2022, 82(8): 1451 - 1466.
- [11] JAFARZADEH L, RANJBAR M, NAZARI T, et al. Vulvovaginal candidiasis: An overview of mycological, clinical, and immunological aspects [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2022, 48(7): 1546 - 1560.
- [12] SCHWEBKE JR, SOBEL R, GERSTEN JK, et al. Ibrexafungerp Versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303) [J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(11): 1979 - 1985.
- [13] KALIA N, SINGH J, KAUR M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2020, 19(1): 5 - 23.
- [14] MARTENS MG, MAXIMOS B, DEGENHARDT T, et al. Phase 3 study evaluating the safety and efficacy of oteseconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis and acute vulvovaginal candidiasis infections [J]. Am J Obstet Gynecol, 2022, 227(6): 1 - 11.
- [15] MENDLING W, EL SHAZLY MA, ZHANG L. Clotrimazole for Vulvovaginal Candidosis: More Than 45 Years of Clinical Experience [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13(10): 274.
- [16] KLOSOVÁ H, ZÁLEŠÁK B, XINOPULOS P, et al. Fractional CO₂ laser therapy of hypertrophic scars - evaluation of efficacy and treatment protocol optimization [J]. Acta Chir Plast, 2021, 63(4): 171 - 180.
- [17] 刘辉煌. 乳酸菌阴道胶囊联合克霉唑治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的疗效与安全性分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(2): 207 - 210.
- [18] 杨涵, 安红梅, 邓继红, 等. 克霉唑阴道片与阴道用乳酸杆菌联合治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病 [J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(7): 140 - 143.
- [19] 阙彦臻. 阴道用乳酸杆菌活菌胶囊联合克霉唑阴道片治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(19): 118 - 120.
- [20] SAMUELS JB, GARCIA MA. Treatment to External Labia and Vaginal Canal With CO₂ Laser for Symptoms of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women [J]. Aesthet Surg J, 2019, 39(1): 83 - 93.
- [21] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IL - 6 in inflammation, immunity, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(10): 1 - 16.
- [22] LI Y, MIN L, ZHANG X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C - reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasma respiratory tract infections in children [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 386 - 393.
- [23] 王进权, 贝文政, 何娜, 等. 双噬达莫联合人免疫球蛋白及阿司匹林治疗川崎病临床观察 [J]. 中国药业, 2022, 31(13): 109 - 112.
- [24] 周仕冲. 血液透析联合血液灌流方案治疗慢性肾衰竭临床观察 [J]. 中国药业, 2022, 31(22): 112 - 114.
- [25] JANG DI, LEE AH, SHIN HY, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF - α) in Autoimmune Disease and Current TNF - α Inhibitors in Therapeutics [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2719 - 2734.
- [26] 于红艳, 王华, 高华宏, 等. 伊曲康唑联合制霉菌素治疗复发性阴道假丝酵母菌病疗效 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(14): 2119 - 2123.

(收稿日期: 2023 - 06 - 28; 修回日期: 2023 - 12 - 10)