

晏香花,熊芳

(上高县中医院妇产科,江西 上高 336400)

摘要:目的 探讨复发性念珠菌阴道炎患者联合应用氟康唑与克霉唑阴道栓治疗的效果,并分析其对患者短期复发率及氧化应激产物的影响。方法 选择2019年1月-2021年1月于上高县中医院妇产科就诊的60例复发性念珠菌阴道炎患者为研究对象,根据随机数字表法分为试验组和对照组,每组30例。对照组给予克霉唑阴道栓治疗,试验组在对照组基础上联合氟康唑治疗。比较两组氧化应激产物水平[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]、炎症因子水平[白介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、白介素-10(IL-10)]、性激素水平[黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)],临床疗效及短期复发率。结果 治疗14 d后,试验组MDA、CRP、IL-10、IL-6、LH水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组SOD、E₂水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组治疗总有效率为93.33%,高于对照组的66.67%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组随访1、3个月复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);随访6个月,试验组疾病复发率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 联合应用氟康唑与克霉唑阴道栓治疗复发性念珠菌阴道炎患者的疗效确切,可降低机体氧化应激及阴道炎症反应,调节性激素水平,还可降低短期复发率。

关键词:念珠菌阴道炎;氟康唑;克霉唑阴道栓;氧化应激产物;炎症因子

中图分类号:R711.31

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.21.019

文章编号:1006-1959(2022)21-0084-04

Effect of Fluconazole Combined with Clotrimazole Vaginal Suppository on Short-term Recurrence Rate and Oxidative Stress Products in Patients with Recurrent Candidal Vaginitis

YAN Xiang-hua, XIONG Fang

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shanggao County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanggao 336400, Jiangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of fluconazole combined with clotrimazole vaginal suppository in patients with recurrent candidal vaginitis, and to analyze its effect on short-term recurrence rate and oxidative stress products. **Methods** From January 2019 to January 2021, 60 patients with recurrent candida vaginitis who were treated in the Department of Obstetrics and Gynecology of Shanggao County Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the research objects. According to the random number table method, they were divided into experimental group and control group, with 30 cases in each group. The control group was treated with clotrimazole vaginal suppository, and the experimental group was treated with fluconazole on the basis of the control group. The levels of oxidative stress products [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD)], inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), interleukin-10 (IL-10)], sex hormone levels [luteinizing hormone (LH), estradiol (E₂)], clinical efficacy and short-term recurrence rate were compared between the two groups. **Results** After 14 days of treatment, the levels of MDA, CRP, IL-10, IL-6 and LH in the experimental group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of SOD and E₂ in the experimental group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The total effective rate of treatment in the experimental group was 93.33%, which was higher than 66.67% in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the recurrence rate between the two groups at 1 and 3 months of follow-up ($P>0.05$). After 6 months of follow-up, the recurrence rate of the experimental group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of fluconazole and clotrimazole vaginal suppository is effective in the treatment of patients with recurrent candidal vaginitis, which can reduce oxidative stress and vaginal inflammation, regulate sex hormone levels, and reduce short-term recurrence rate.

Key words: Candida vaginitis; Fluconazole; Clotrimazole vaginal suppository; Oxidative stress products; Inflammatory factors

念珠菌阴道炎(candidal vaginitis)是临床常见的妇科疾病,主要由假丝酵母菌引起^[1]。该病复发率较高,资料显示国内外约45%的女性一生中可能患2次及2次以上的念珠菌阴道炎^[2]。念珠菌阴道炎若长期不治疗,炎症反应上行,可引起宫颈炎、盆腔炎等疾病,严重者可能引起不育^[3]。克霉唑阴道栓是常用的念珠菌性阴道炎治疗药物,通过局部用药可抑

制念珠菌生长,进而控制症状,稳定病情^[4]。但临床用药发现,针对复发性念珠菌阴道炎,单独使用克霉唑效果有限,故临床考虑在克霉唑治疗基础上,强化抗真菌治疗方案,巩固治疗效果^[5]。氟康唑是一种广谱抗真菌药物,常用于预防与治疗各类真菌引起的疾病,效果理想^[6]。本研究结合2019年1月-2021年1月上高县中医院妇产科收治的60例复发性念珠菌阴道炎患者临床资料,探讨复发性念珠菌阴道炎患者联合应用氟康唑与克霉唑阴道栓治疗的效果及对短期复发率及氧化应激产物的影响,现报道如下。

作者简介:晏香花(1984.8-),女,江西上高县人,专科,主治医师,主要从事临床妇产科工作

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1月–2021年1月上高县中医院妇产科收治的60例复发性念珠菌阴道炎患者作为研究对象,依据随机数字表法分为试验组和对照组,每组30例。对照组年龄37~68岁,平均年龄(49.78±5.22)岁;病程2~14周,平均病程(6.84±1.03)周;复发次数2~8次/年,平均复发次数(4.11±0.42)次/年;阴道清洁度:Ⅱ度5例、Ⅲ度14例、Ⅳ度11例。试验组年龄35~70岁,平均年龄(50.08±5.11)岁;病程1~16周,平均病程(7.06±1.18)周;复发次数2~7次/年,平均复发次数(4.15±0.48)次/年;阴道清洁度:Ⅱ度6例、Ⅲ度17例、Ⅳ度7例。两组年龄、病程、复发次数、阴道清洁度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究患者均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①经妇科及真菌学检查,确诊为念珠菌阴道炎^[7];②均为复发病例;③临床资料完整。排除标准:①合并其它类型的阴道炎;②合并阴道、子宫恶性病变者;③合并药物过敏者;④合并免疫功能障碍者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予克霉唑阴道栓(哈尔滨欧替药业有限公司,国药准字H23022432,规格:0.15 g×2粒/盒),经阴道给药,清洁阴道后,配套一次性手套将栓剂置于阴道深处,1次/晚,1粒/次,7 d为1个疗程,共治疗2个疗程。

1.3.2 试验组 在对照组基础上联合氟康唑胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字H10960164,规格:0.15 g×1粒),口服,0.15 g/次,1次/d,7 d为1个疗程,共治疗2个疗程。

1.4 观察指标 比较两组氧化应激产物水平[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]、炎症因子水平[白介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、白介素-10(IL-10)]、性激素水平[黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)]、临床疗效及短期复发率。

1.4.1 实验室指标 于治疗前、治疗14 d后,分别于月

经前14 d空腹采集两组上臂静脉血4 ml,3000 r/min离心5 min,留取上清液;使用化学发光法测定MDA、SOD;使用比色法测定LH、E₂。同时,采集两组阴道分泌物,使用化学发光法测定IL-6、IL-10,使用胶体金法测定CRP。检测仪器均为美国贝克曼库尔特有限公司生产的CX4-1200型全自动生化分析仪。

1.4.2 临床疗效^[8] 治愈:症状消失,随访6个月后念珠菌检查均为阴性,无复发;好转:症状改善,随访6个月后念珠菌检查均为阴性,无复发;无效:症状无改善,或症状加重,念珠菌检查均为阳性或阳性率≥70%。总有效率=治愈率+好转率。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组氧化应激产物水平比较 两组治疗14 d后MDA水平低于治疗前,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗14 d后SOD水平高于治疗前,且试验组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组炎症因子水平比较 两组治疗14 d后CRP、IL-10、IL-6水平低于治疗前,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组性激素水平比较 两组治疗14 d后LH水平低于治疗前,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗14 d后E₂水平高于治疗前,且试验组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组临床疗效比较 试验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组短期复发率比较 两组随访1、3个月复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);随访6个月,试验组疾病复发率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表1 两组氧化应激产物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MDA (mmol/L)		SOD (U/ml)	
		治疗前	治疗14 d后	治疗前	治疗14 d后
试验组	30	8.28±1.75	2.98±0.53	67.28±9.75	92.98±10.53
对照组	30	8.31±1.69	4.66±0.37	67.31±9.69	75.02±8.37
t		0.067	14.236	0.012	26.483
P		0.946	0.000	0.990	0.000

表 2 两组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(ng/ml)		IL-10(pg/ml)		IL-6(pg/ml)	
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
试验组	30	9.28±0.75	2.98±0.53	29.28±5.75	12.98±2.53	68.28±7.75	40.98±6.53
对照组	30	9.31±0.69	5.02±0.37	29.31±5.69	22.02±3.37	68.31±7.69	59.02±7.37
t		0.161	17.286	0.020	11.750	0.015	10.035
P		0.872	0.000	0.984	0.000	0.988	0.000

表 3 两组性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LH(IU/L)		E ₂ (pmol/L)	
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
试验组	30	48.28±10.75	20.98±4.53	105.28±12.75	395.98±18.53
对照组	30	48.31±10.69	34.02±5.37	105.31±12.69	242.02±12.37
t		0.011	10.166	0.023	37.538
P		0.991	0.000	0.981	0.000

表 4 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	好转	无效	总有效率
试验组	30	15(50.00)	13(43.33)	2(6.67)	28(93.33)*
对照组	30	9(30.00)	11(36.67)	10(33.33)	20(66.67)

注:*与对照组比较, $\chi^2=5.104$, $P=0.024$

表 5 两组短期复发率比较[n(%)]

组别	n	1 个月	3 个月	6 个月
试验组	30	0	1(3.33)	2(6.67)
对照组	30	4(13.33)	7(23.33)	9(30.00)
χ^2		2.411	3.606	4.007
P		0.120	0.057	0.045

3 讨论

MDA 是氧化应激的标志物,机体在健康状态下,MDA 含量较低,而当系统受到细菌侵袭或炎症感染时,组织细胞可大量分解 MDA^[9]。SOD 是机体重要的活性物质,是体内对抗自由基的第一道防线。当机体受到损伤时,SOD 含量降低,氧化应激反应增强^[10]。本研究中试验组治疗 14 d 后 MDA 水平低于对照组,SOD 水平高于对照组($P<0.05$),提示氟康唑联合克霉唑阴道栓可减轻机体氧化应激反应,分析原因可能为克霉唑作为一种吡咯类抗真菌药,通过抑制念珠菌芽孢转变为侵袭性菌丝,从而抑制真菌细胞膜合成,影响真菌细胞代谢,促进细胞凋亡^[11]。氟康唑同属于吡咯类抗真菌药,可高度选择性干扰念珠菌细胞色素 P-450 活性,抑制念珠菌细胞膜上麦角固醇生物合成,发挥抗菌作用^[12]。二者联合使用,可形成强化巩固治疗方案,在减少药物用量的基础上,通过抑制阴道内念珠菌活性,诱导其凋亡,避免其增殖、再生,从而保护阴道黏膜,为受损的阴

道黏膜修复创造条件,进而抑制巨噬细胞活性,抑制氧自由基作用,减轻机体氧化应激反应^[13-15]。

IL-6、IL-10 是临床上检测感染性疾病常用指标,均属于趋化因子家族,参与调节和促进免疫反应,刺激急性反应物产生^[16-18]。因此,IL-6、IL-10 水平升高则提示机体可能存在感染。CRP 是机体受到感染或损伤时血浆中呈急剧上升状态的蛋白质,可增强吞噬细胞的吞噬作用^[19-21]。正常情况下,CRP 在机体极微量,在感染时 CRP 浓度急剧升高。本研究中试验组治疗 14 d 后阴道分泌物中 CRP、IL-10、IL-6 水平均低于对照组($P<0.05$),提示氟康唑与克霉唑阴道栓联合用药可降低复发性念珠菌阴道炎患者的炎症反应,考虑与氟康唑与克霉唑阴道栓联合用药可发挥协同作用,激活巨噬细胞吞噬作用,拮抗炎症因子活性有关^[22-24]。

LH 由垂体产生,在女性体内参与促排卵、促雌激素及孕激素的形成和分泌^[17]。健康生理状态下,LH 含量较低,而在病理状态下,LH 分泌量可增多。

E₂由女性卵巢分泌,参与维持女性正常的生理周期,保护女性身体健康。本研究结果显示两组治疗14 d后LH水平低于治疗前,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗14 d后E₂水平高于治疗前,且试验组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示用氟康唑与克霉唑阴道栓联合用药对调节复发性念珠菌阴道炎患者性激素水平有积极作用,考虑因为联合用药通过抑制炎症因子水平,诱导受损黏膜再生,进而恢复阴道黏膜正常的生理功能,改善阴道微环境,促进机体性激素水平恢复正常^[25]。此外,本研究中试验组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$);两组随访1、3个月复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);随访6个月,试验组疾病复发率低于对照组($P<0.05$),与既往研究类似^[26],提示联合用药可提升疗效,降低短期复发率。

综上所述,复发性念珠菌阴道炎患者联合应用氟康唑与克霉唑阴道栓治疗的效果确切,可降低机体氧化应激及阴道炎症反应,调节性激素水平,还可降低短期复发率。

参考文献:

- [1]秦春雨,封学伟,冯欣.基于AGREE II的细菌性阴道炎治疗临床实践指南评价[J].中国药理学杂志,2021,56(7):601-606.
- [2]沈慧,顾以璐,左绪磊.氟康唑单独及联合克霉唑栓治疗老年念珠菌性阴道炎的疗效及对生活质量的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(3):691-693.
- [3]Papon N,Naglik JR.Candida vaginitis:the importance of mitochondria and type I interferon signalling[J].Mucosal Immunol, 2021,14(5):975-977.
- [4]周艳鹏,刘红艳,姬静.克霉唑阴道栓联合氟康唑治疗霉菌性阴道炎的疗效观察[J].现代药物与临床,2021,36(2):350-354.
- [5]张小京.氟康唑联合克霉唑阴道片治疗念珠菌阴道炎的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2018,11(18):20-21.
- [6]崔健.联合应用臭氧妇科治疗仪氟康唑克霉唑阴道泡腾片治疗复发性霉菌性阴道炎临床疗效[J].山西医药杂志,2021,50(13):2045-2047.
- [7]李婷,刘朝晖.2020年美国妇产科医师学会《非妊娠期阴道炎》管理指南解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(2):205-207.
- [8]王辰,王慧慧,李焕荣,等.《2018欧洲国际性病控制联盟/世界卫生组织关于阴道分泌物(阴道炎)管理指南》解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(12):1360-1365.
- [9]刘琳.氟康唑联合克霉唑阴道片对复发性念珠菌性阴道炎患者白细胞介素-2 白细胞介素-8 水平及预后的影响[J].中国药物与临床,2020,20(23):3945-3947.
- [10]Su J, Ma J, Mo F, et al. Thermosensitive hydrogels as a controlled release system for alkannin to improve localized treatment of Candida vaginitis after external beam radiotherapy in vitro and in vivo[J]. Pathog Dis, 2019, 77(4):ftz041.
- [11]李艳梅,贺雯,欧洁贤,等.乳酸菌阴道胶囊联合氟康唑治疗念珠菌性阴道炎的疗效及对阴道菌群的影响[J].海南医学, 2019, 30(19):2521-2524.
- [12]朱焕金,汤凤珍.念珠菌性阴道炎复发时采用氟康唑联合克霉唑治疗的临床意义探讨[J].中外医学研究, 2019, 17(20):139-141.
- [13]赵涵,张雪艳,冯欣.氟康唑治疗念珠菌性外阴阴道炎的疗效和不良反应分析[J].临床药物治疗杂志, 2018, 16(11):61-64.
- [14]张展,白会会,王凤娟,等.复发性外阴阴道假丝酵母菌病患者反复发作用期阴道分离菌株的同源性及其耐药性分析[J].中华妇产科杂志, 2020, 55(3):177-182.
- [15]姜联明.苦参凝胶结合氟康唑胶囊治疗复发性霉菌性阴道炎临床效果观察[J].山西医药杂志, 2018, 47(21):2563-2565.
- [16]Sobel JD, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant Candida species[J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(9):971-977.
- [17]彭敏,罗琼,张玲.克霉唑阴道片联合乳酸杆菌阴道胶囊对妊娠合并念珠菌性阴道炎患者的疗效[J].中国医师杂志, 2020, 22(6):871-874.
- [18]李莉,刘满伟,苏刘艳,等.屏边三七提取物协同氟康唑抗耐药白念珠菌的作用及机制研究[J].中华中医药学刊, 2021, 39(1):51-57, 269-273.
- [19]郝小康,王宇鹤,徐世林,等.土槿乙酸与氟康唑联合抗白念珠菌作用的研究[J].中国真菌学杂志, 2021, 16(4):262-265.
- [20]张建敏.克霉唑栓局部应用与氟康唑口服治疗复发性念珠菌性阴道炎的疗效观察[J].中国妇幼保健, 2017, 32(20):4961-4963.
- [21]杨卓青,朱健英,赵青玲.氟康唑联合硝咪太尔治疗外阴阴道假丝酵母菌病合并需氧菌性阴道炎的临床效果[J].中国妇幼保健, 2021, 36(9):2045-2047.
- [22]张婧芳,周月娇,王凯丽.中药熏洗联合克霉唑乳膏治疗念珠菌性阴道炎疗效观察[J].检验医学与临床, 2021, 18(5):671-673.
- [23]辛丽娇,邓成敏,贾丹,等.育龄期职业女性外阴阴道念珠菌病致病因素及IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 对其预后的预测价值[J].中国医师杂志, 2020, 22(4):564-568.
- [24]郑伊芳.干扰素联合氟康唑对复发性外阴阴道假丝酵母菌病患者血清炎症因子水平的影响及疗效分析[J].中国药物与临床, 2021, 21(10):1701-1703.
- [25]钟钰,何维华.氟康唑联合克霉唑阴道栓治疗霉菌性阴道炎的效果观察[J].基层医学论坛, 2020, 24(2):196-197.
- [26]马卫.氟康唑胶囊辅助洁尔阴洗剂、硝酸咪康唑栓治疗念珠菌阴道炎患者的疗效分析[J].医药论坛杂志, 2020, 41(8):151-154.

收稿日期:2022-01-21;修回日期:2022-02-02

编辑/杜帆