

氟康唑联合克霉唑阴道片治疗念珠菌阴道炎的临床研究

鞠春雷

鞍钢集团总医院, 辽宁 鞍山 114021

摘要: **目的** 研究氟康唑联合克霉唑阴道片治疗念珠菌阴道炎的临床疗效。**方法** 选取2012年9月—2014年5月鞍钢集团总医院收治的念珠菌阴道炎患者150例,随机分为氟康唑组、克霉唑组、联合治疗组,每组50例。氟康唑组口服氟康唑片,3片/次,1次/d。克霉唑组睡前给予克霉唑阴道片,置于阴道深部,每个疗程用药1次。联合治疗组给予氟康唑和克霉唑阴道片,用法用量同前。3组均以连续7d为1个疗程,每月重复1个疗程,共治疗3个疗程。治疗后,对3组患者的临床疗效进行评价,同时比较3组瘙痒、灼烧、白带异常、异常分泌物消失时间,炎症因子(IL-2、IL-8、IL-13)和复发率。**结果** 治疗后,氟康唑组、克霉唑组、联合治疗组总有效率分别为76.0%、70.0%、92.0%,联合治疗组的总有效率显著高于其他两组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组瘙痒、灼烧、白带异常、分泌物异常的消失时间均显著短于氟康唑组和克霉唑组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,3组IL-2、IL-8、IL-13均较治疗前显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,联合治疗组低于以上两组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组治疗后2、4、6个月复发率分别为2.0%、4.0%及8.0%,均低于氟康唑组及克霉唑组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 氟康唑联合克霉唑阴道片治疗念珠菌阴道炎具有较好的临床疗效,可较快缓解患者的临床症状和体征,降低复发率,值得临床推广应用。

关键词: 氟康唑片; 克霉唑阴道片; 念珠菌阴道炎

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)05-0568-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.05.021

Clinical study on fluconazole combined with Clotrimazole Vaginal Tablets in treatment of candida vaginitis

JU Chun-lei

Ansteel Group Hospital, Anshan 114021, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of fluconazole combined with Clotrimazole Vaginal Tablets in treatment of candida vaginitis. **Methods** Patients (150 cases) with candida vaginitis in Ansteel Group Hospital from September 2012 to May 2014 were randomly divided into fluconazole, clotrimazole, and combined treatment groups. Each group had 50 cases. Patients in fluconazole group were *po* administered with Fluconazole Tablets, 3 tablets/time, once daily. Patients in clotrimazole group were given Clotrimazole Vaginal Tablets, deep into the vagina, 1 tablet each of the courses. Patients in the combined treatment group were given Fluconazole Tablets and Clotrimazole Vaginal Tablets, and the usage and dosage was the same to other two groups. Continuous 7 d was as one course of treatment, and the patients were repeated a course of a month, and they were treated for three courses of treatment. After treatment, the clinic efficacies in three groups were evaluated, while disappear times of itching, burning, leucorrhea anomalies, and abnormal secretions, inflammatory cytokines (IL-2, IL-8, IL-13), and recurrence rates were compared. **Results** After treatment, the clinic efficacies on the patients in the fluconazole, clotrimazole and combined treatment groups were 76.0%, 70.0%, and 92.0%, and the clinic efficacy in the combined treatment group was higher than those in other two groups with the significant difference ($P < 0.05$). Disappear times of itching, burning, leucorrhea anomalies, and abnormal secretions in the combined treatment group were shorter than those in other two groups with the significant difference ($P < 0.05$). After treatment, IL-2, IL-8, and IL-13 in three groups were significantly reduced, and the differences were statistically significant before and after treatment in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in combined treatment group were lower than those in other two groups, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). Recurrence rates of the combined treatment group in 2, 4, and 6 months after treatment were 2.0%, 4.0% and 2.0%, respectively, and were lower than those in fluconazole and clotrimazole groups with significant differences between

收稿日期: 2015-01-12

作者简介: 鞠春雷, 工作于鞍钢集团总医院。

two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Fluconazole combined with Clotrimazole Vaginal Tablets has a good clinical efficacy in treatment of candida vaginitis, and can quickly relieve clinical signs and symptoms, and can reduce the recurrence rate, which is worth clinical promotion.

Key words: Fluconazole Tablets; Clotrimazole Vaginal Tablets; candida vaginitis

念珠菌阴道炎又称外阴阴道假丝酵母菌病,是由假丝酵母菌感染外阴、阴道引起的炎症,属于常见的妇科疾病之一^[1]。据统计,约 3/4 的妇女至少患过 1 次念珠菌阴道炎,约 1/2 的妇女经历过 2 次及以上^[2]。念珠菌阴道炎的主要临床表现为外阴瘙痒、灼烧感,可见外阴红斑、水肿,有白带异常及异常分泌物等现象,患者阴道灌洗液中细胞因子(如白细胞介素)水平明显升高^[3-4]。氟康唑与克霉唑具有良好的抗念珠菌作用,在临床中有广泛的应用。鞍钢集团总医院采用氟康唑联合克霉唑阴道片治疗念珠菌阴道炎取得较好的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 9 月—2014 年 5 月于鞍钢集团总医院接受治疗的念珠菌阴道炎患者 150 例,年龄 20~55 岁,平均年龄 (34.75 ± 7.97) 岁,病程 2~16 个月,发作次数 2~8 次。所有患者均符合临床诊断标准:(1)有念珠菌阴道炎病史,治愈后复发者;(2)临床症状表现为外阴瘙痒,有灼烧感,白带异常等;(3)临床体征表现为外阴红斑、水肿,异常分泌物流出;(4)于阴道分泌物中寻找到假丝酵母菌的芽生孢子或假丝酵母菌。排除初次发病者、自服抗菌药物者及严重肝肾功能不全者。每名患者在接受治疗前均由本人或家属签署知情同意书。

1.2 药物

氟康唑片由河南康达制药有限公司生产,规格 50 mg/片,产品批号 201108978;克霉唑阴道片由南京亿华药业有限公司生产,规格 500 mg/片,产品批号 201110954。

1.3 分组和治疗方法

将 150 例患者随机等分为氟康唑组、克霉唑组、联合治疗组,每组 50 例。其中,氟康唑组年龄 21~52 岁,平均年龄 (35.86 ± 5.34) 岁,病程 2~14 个月,平均病程 (4.20 ± 1.60) 月,发作次数 2~6 次,平均次数 (3.50 ± 1.00) 次。克霉唑组年龄 20~55 岁,平均年龄 (36.42 ± 6.10) 岁,病程 4~16 个月,平均病程 (5.70 ± 2.10) 月,发作次数 2~8 次,平均次数 (4.00 ± 1.50) 次。联合治疗组年龄 23~54

岁,平均年龄 (36.81 ± 6.43) 岁,病程 3~15 个月,平均病程 (4.60 ± 1.80) 月,发作次数 3~7 次,平均次数 (3.00 ± 1.50) 次。3 组患者在年龄、病程、发作次数等一般资料上比较差异无统计学意义,具有可比性。

3 组患者均给予一般治疗,告知患者注意个人卫生,勤换内裤。氟康唑组口服氟康唑片,3 片/次,1 次/d。克霉唑组睡前给予克霉唑阴道片,置于阴道深部,每个疗程用药 1 次。联合治疗组给予氟康唑和克霉唑阴道片,用法用量同前。3 组均以 7 d 为 1 个疗程,每月重复 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。

1.4 临床疗效评判标准^[5]

治愈:阴道分泌物实验室检查阴性,临床症状及体征完全消失;显效:阴道分泌物实验室检查阴性,临床症状及体征明显减轻;有效:阴道分泌物实验室检查弱阳性,临床症状及体征部分减轻;无效:阴道分泌物实验室检查阳性,临床症状及体征无明显变化。

总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

统计分析 3 组患者的临床疗效、临床症状和体征(瘙痒、灼烧、白带异常、异常分泌物)消失时间及治疗后 2、4、6 个月的复发率。

于治疗前后用 3 mL 无菌生理盐水冲洗阴道壁上 1/3 部分,停留 30 s 后回吸,室温 3 000 r/min 离心 5 min,取上清液于 -20 °C 保存待检。采用酶联免疫试剂盒检测细胞因子 IL-2、IL-8 和 IL-13。

1.6 不良反应

观察 3 组患者在治疗过程中有无皮疹、消化不良、过敏等不良反应发生。

1.7 统计学处理

研究数据采用 SPSS 18.0 统计学软件进行处理并进行统计学分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 3 组患者临床疗效比较

治疗后,氟康唑组患者治愈 22 例,显效 9 例,有效 7 例,总有效率为 76.0%;克霉唑组治愈 21 例,

显效7例,有效7例,总有效率为70.0%;联合治疗组治愈32例,显效8例,有效6例,总有效率为92.0%,联合治疗组的总有效率显著高于氟康唑组和克霉唑组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 3组临床症状和体征消失时间比较

联合治疗组瘙痒、灼烧、白带异常、分泌物异常的消失时间均显著短于氟康唑组和克霉唑组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 3组阴道灌洗液中细胞因子比较

治疗后,3组IL-2、IL-8、IL-13均较治疗前显著降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,联合治疗组低于以上两组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 3组复发率比较

联合治疗组治疗后2、4、6个月复发率分别为2.0%、4.0%及8.0%,均低于氟康唑组及克霉唑组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表1 3组临床疗效比较

Table 1 Comparisons on clinic efficacy in three groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
氟康唑	50	22	9	7	12	76.0*
克霉唑	50	21	7	7	15	70.0*
联合治疗	50	32	8	6	4	92.0

与联合治疗组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs combined treatment group

表2 3组临床症状和体征消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms and signs disappeared time in three groups ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别	消失时间/d			
	瘙痒	灼烧	白带异常	分泌物异常
氟康唑	9.45 $\pm$ 2.36*	10.35 $\pm$ 3.12*	24.35 $\pm$ 8.73*	27.36 $\pm$ 9.44*
克霉唑	9.56 $\pm$ 2.48*	9.87 $\pm$ 2.59*	25.62 $\pm$ 8.86*	26.53 $\pm$ 9.10*
联合治疗	5.21 $\pm$ 1.25	6.24 $\pm$ 1.86	13.58 $\pm$ 3.55	15.46 $\pm$ 4.23

与联合治疗组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs combined treatment group

表3 3组阴道灌洗液中细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

Table 3 Comparison on cytokines of vaginal lavage in three groups ($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别	IL-2/(pg·mL ⁻¹)		IL-8/(pg·mL ⁻¹)		IL-13/(pg·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
氟康唑	9.54 $\pm$ 0.46	7.61 $\pm$ 0.45* [▲]	7.74 $\pm$ 0.46	4.75 $\pm$ 0.68* [▲]	37.55 $\pm$ 1.45	27.34 $\pm$ 1.76* [▲]
克霉唑	9.63 $\pm$ 0.86	7.41 $\pm$ 0.57* [▲]	7.23 $\pm$ 0.57	4.43 $\pm$ 0.43* [▲]	38.54 $\pm$ 1.97	29.34 $\pm$ 1.86* [▲]
联合治疗	9.23 $\pm$ 0.87	6.12 $\pm$ 0.86*	7.86 $\pm$ 0.43	1.64 $\pm$ 0.21*	36.75 $\pm$ 2.42	20.75 $\pm$ 1.22*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与联合治疗组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs combined treatment group after treatment

表4 3组复发率比较

Table 4 Comparison on recurrence rates in three groups

组别	n/例	复发率/%		
		2个月	4个月	6个月
氟康唑	50	16.0*	24.0*	38.0*
克霉唑	50	14.0*	26.0*	40.0*
联合治疗	50	2.0	4.0	8.0

与联合治疗组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs combined treatment group

2.5 不良反应情况

氟康唑组发生皮疹2例, 消化道不适1例; 克霉唑组发生皮肤过敏反应2例; 联合治疗组发生皮疹2例, 消化道不适2例, 皮肤过敏反应1例, 3组不良反应患者经对症治疗后均好转, 不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

念珠菌属于机会致病菌, 数量极少, 呈酵母状, 平时并不引起症状, 只有在全身及阴道局部免疫功能下降时, 才会大量繁殖, 出现临床症状^[6]。念珠菌阴道炎的治疗一般在消除诱因的基础上加用抗真菌药物, 但很多患者往往没有按照医嘱服药, 反而随意停药或在治愈后忽视个人护理, 不注意个人卫生等均会导致念珠菌性阴道炎的复发。在细菌侵袭的条件下, 阴道局部黏膜免疫系统激活, 炎症细胞产生炎症介质, 启动机体炎症反应的级联反应, 促进疾病的发生发展。念珠菌阴道炎患者阴道分泌物中 IL-2、IL-8 和 IL-13 的水平均有升高趋势, 与白带异常、尿频、尿痛、外阴瘙痒等外在症状有明显的相关性^[7]。

氟康唑属于三唑类, 是广谱抗真菌药物, 其作用机制是抑制麦角甾醇合成酶, 而麦角甾醇属于真菌细胞膜成分之一, 通过抑制细胞膜的合成进而抑制真菌生长繁殖。研究表明, 氟康唑对念珠菌病、隐球菌病等具有良好的抑制作用, 口服即可达到很好的疗效。克霉唑属于咪唑类衍生物, 由人工合成, 其机制是干扰细胞色素 P450 活性, 抑制真菌麦角固醇等物质的合成, 损伤真菌细胞的细胞膜, 改变其通透性, 引起细胞内过氧化物积聚, 导致真菌细胞坏死。将克霉唑制成栓剂, 直接作用于感染部位, 有助于抑制深部真菌感染^[8]。

本结果显示, 联合应用氟康唑与克霉唑阴道片后, 治疗总有效率高达 92.0%, 提示两种药物具有协同作用, 联合用药后对真菌的抑制作用更佳; 在联合应用氟康唑与克霉唑阴道片后, 患者的临床症状及体征(瘙痒、灼烧、白带异常、异常分泌物)的改善时间均明显短于单一用药组, 证明联合用药

后能更有效消除患者的炎症反应, 缓解患者临床症状及体征。治疗后3组炎症因子水平均下降明显, 联合治疗组的下降幅度明显大于其他两组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示在治疗过程中联合用药能更好地减少炎症因子的产生, 阻止高敏炎症反应的发生, 改善机体及阴道的微环境, 缓解临床病理症状, 进而促进患者整体的康复。在联合应用氟康唑与克霉唑阴道片后, 治疗后2、4、6个月疾病复发率也明显低于单一用药组, 证明联合用药可以显著降低疾病短期内的复发率, 有助于患者的预后。

综上所述, 氟康唑联合克霉唑阴道片治疗念珠菌阴道炎具有较好的临床疗效, 可较快缓解患者的临床症状和体征, 降低复发率, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 瞿新茹, 刘素芳. 硝呋太尔制霉菌素软胶囊联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 栓治疗复发性念珠菌性阴道炎临床研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(32): 4076-4077.
- [2] 郑能能, 刘 玮, 漆丽娅, 等. 复发性念珠菌性阴道炎患者阴道真菌菌群多样性研究 [J]. 浙江预防医学, 2012, 24(2): 13-16.
- [3] 唐晓娣. 唯阴康联合达克宁治疗妊娠期念珠菌性阴道炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 21(11): 1211-1212.
- [4] 辛崇敏, 赵 彤, 徐宝兰. 调节阴道微环境在治疗妊娠期复发性念珠菌性阴道炎中的作用 [J]. 中国真菌学杂志, 2012, 7(5): 293-296.
- [5] Gupta V, Gupta P, Chatterjee B, et al. Clinicomicrobiological profile of women with vaginal discharge [J]. *J Indian Med Assoc*, 2009, 107(3): 164-166.
- [6] 赵 斌. 克霉唑栓局部应用联合氟康唑口服治疗复发性念珠菌性阴道炎60例效果观察 [J]. 山东医药, 2011, 51(46): 50-51.
- [7] 吴茗玉, 张海虹. 克霉唑与氟康唑联合治疗复发性念珠菌性阴道炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(20): 2204-2206.
- [8] 李 卉. 伊曲康唑加克霉唑软膏治疗复发性念珠菌性包皮龟头炎临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合皮肤病学杂志, 2012, 11(2): 112-114.