

硝呋太尔联合盐酸特比萘芬阴道泡腾片治疗念珠菌性阴道炎的临床研究

陈丽军

山东省医学科学院附属医院 妇产科, 山东 济南 250031

摘要: **目的** 探讨硝呋太尔联合盐酸特比萘芬阴道泡腾片治疗念珠菌性阴道炎的临床疗效。**方法** 选取2013年2月—2017年2月在山东省医学科学院附属医院治疗的念珠菌性阴道炎患者200例,随机分为对照组和治疗组,每组各100例。对照组患者给予盐酸特比萘芬阴道泡腾片,睡前1片放入阴道后穹窿处。治疗组在对照组的基础上口服硝呋太尔片,1片/次,3次/d。两组患者均治疗14 d。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者临床症状消失时间、阴道灌洗液中细胞因子水平和不同时间复发率。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为72%,显著低于治疗组的89%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患者外阴瘙痒、外阴阴道疼痛、白带异常及外阴阴道充血、红肿症状平均消失时间比对照组明显缩短($P < 0.05$)。治疗后,两组患者阴道灌洗液中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平显著降低($P < 0.05$),且治疗组患者阴道灌洗液中TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗组患者4、8、12周后复发率分别为2%、5%、8%,均显著低于同一时间段的对照组患者复发率,两组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 硝呋太尔联合盐酸特比萘芬阴道泡腾片治疗念珠菌性阴道炎临床疗效显著,能有效改善患处的炎症反应,降低复发率。

关键词: 硝呋太尔片; 盐酸特比萘芬阴道泡腾片; 念珠菌; 阴道炎; 外阴瘙痒; 白带异常

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)10-3063-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.038

Clinical study on nifuratel combined with Terbinafine Hydrochloride Vaginal Effervescent Tablets in treatment of candidal vaginitis

CHEN Li-jun

Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250031, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of nifuratel combined with Terbinafine Hydrochloride Vaginal Effervescent Tablets in treatment of candidal vaginitis. **Methods** Patients (200 cases) with candidal vaginitis in Affiliated Hospital of Shandong Academy of Medical Sciences from February 2013 to February 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 100 cases. Patients in the control group were administered with Terbinafine Hydrochloride Vaginal Effervescent Tablets, put 1 tablet into the posterior vaginal fornix before bed. Patients in the treatment group were *po* administered with Nifuratel Tablets on the basis of the control group, 1 tablet/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptoms disappearance time, the cytokine levels in vaginal lavage fluid and recurrence rate in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 72%, which was significantly lower than 89% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the clinical symptoms disappearance time of vulvar pruritus, vulvovaginal pain, abnormal leucorrhea, vulvovaginal congestion and swelling in the treatment group was significantly earlier than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TNF- α , IL-6, IL-1 β levels in vaginal lavage fluid in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the cytokine levels in the treatment group was significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the recurrence rate of 4, 8, and 12 weeks was 2%, 5%, and 8% respectively in the treatment group, which were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Nifuratel combined with Terbinafine Hydrochloride Vaginal Effervescent Tablets has good clinical efficacy in treatment of candidal vaginitis, can effectively improve the inflammatory reaction and reduce the recurrence rate.

Key words: Nifuratel Tablets; Terbinafine Hydrochloride Vaginal Effervescent Tablets; candida; vaginitis; vulvar pruritus; abnormal leucorrhea

收稿日期: 2019-03-04

作者简介: 陈丽军, 主要从事妇产科、妇女保健、计划生育科工作。E-mail: 1826394437@qq.com

念珠菌阴道炎是临床妇科常见的一种炎症性疾病,该病主要是由假丝酵母菌感染导致的阴道炎症,临床以外阴红肿、分泌物异常、白带增多为其主要表现,对患者的生活及身体健康可造成严重影响^[1]。据相关研究表明,大约有50%妇女一生中患过2次及以上的该疾病,约75%妇女至少患过1次该病,是一种极为常见的妇科病^[1-2]。盐酸特比萘芬阴道泡腾片有效成分盐酸特比萘芬的有效抑菌浓度比唑类抗真菌药要低几十倍,具有较强的抗真菌活性,另外其高选择性地抑制真菌生长代谢,通常不良反应较轻微^[3-4]。硝咪太尔为硝基咪唑类衍生物,作用机制不同于其他抗菌药物,主要通过抑制乙酰辅酶A活性,影响致病病原体糖代谢,而发挥抑菌作用,其抗菌谱较广,不仅对包括革兰阳性菌和革兰阴性菌起作用,同时具有一定的抗真菌活性^[5]。本研究采用硝咪太尔联合盐酸特比萘芬阴道泡腾片治疗念珠菌性阴道炎。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2013年2月—2017年2月在山东省医学科学院附属医院妇科门诊接受治疗的念珠菌阴道炎患者200例为研究对象,入组患者均签订了医院伦理委员会的知情同意书,患者年龄在19~57岁,平均年龄 (36.28 ± 8.23) 岁,病程3~15个月,发作次数3~8次。

所有患者均符合《外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)诊治规范修订稿》中对念珠菌阴道炎的诊断^[1]:(1)临床症状,患者外阴或阴道瘙痒,伴有烧灼感或疼痛不适,严重时坐卧不宁,痛苦异常,白带呈豆渣样或者白色凝乳状,阴道分泌物增多。(2)临床体征,妇科检查阴道黏膜表面可见豆腐渣样或白色凝乳块白带,略成臭味;外阴阴道黏膜一般充血、水肿严重者糜烂、溃疡。(3)实验室检查悬滴法:10%氢氧化钾镜检菌丝呈阳性,或涂片法:革兰染色法镜检菌丝阳性或于阴道分泌物中发现假丝酵母菌或芽生孢子。

排除标准:(1)对试验药物过敏者。(2)严重心、肝、肾功能不全者。(3)1个月内全身应用局部应用其他抗真菌药物者。(4)长期使用糖皮质激素及严重的免疫抑制剂者。

1.2 药物

盐酸特比萘芬阴道泡腾片由齐鲁制药有限公司生产,规格50 mg/片,产品批号20130118、

20150216;硝咪太尔片由烟台鲁银药业有限公司生产,规格0.2 g/片,产品批号13010724、15020310。

1.3 分组及治疗方法

200例患者随机分为对照组和治疗组,每组各100例。对照组年龄21~54岁,平均年龄 (35.84 ± 7.92) 岁,病程3~13个月,平均病程 (5.62 ± 1.45) 个月,发作次数2~8次,平均次数 (3.61 ± 1.12) 次。治疗组年龄19~57岁,平均年龄 (36.36 ± 8.32) 岁,病程4~15个月,平均病程 (5.86 ± 1.50) 个月,发作次数3~7次,平均次数 (3.56 ± 0.98) 次。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予常规治疗,包括饮食控制避免食用辛辣及刺激性食物,告诉患者勤换洗内裤,开水烫洗内裤,平时用温水清洗外阴。对照组患者给予盐酸特比萘芬阴道泡腾片,睡前1片放入阴道后穹窿处。治疗组患者在对照组基础上口服硝咪太尔片,1片/次,3次/d。两组患者均治疗14 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:症状和体征完全消失,连续3次月经后阴道分泌物中未查到真菌;好转:症状和体征较治疗前有所好转,阴道分泌物中仅少量真菌;无效:未达到上述标准者。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状消失时间 比较两组患者外阴瘙痒、外阴阴道疼痛、白带异常、外阴阴道充血和红肿平均消失时间。

1.5.2 细胞因子水平 观察治疗前后患者阴道分泌物中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6和IL-1 β 水平。于治疗前后分别用5 mL无菌生理盐水冲洗阴道壁上三分之一部分,停留20 s后回吸,室温3 500 r/min离心10 min,取上清液于-80℃保存待检。采用酶联免疫试剂盒(ELISA)检测细胞因子TNF- α 、IL-6和IL-1 β ,试剂盒均购于上海森雄科技公司,操作方法按ELISA试剂盒说明书严格操作。

1.5.3 复发率 观察两组患者治疗4、8、12周后复发率,复发表现为再次表现为念珠菌阴道炎的相关临床症状和体征。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中是否有恶心、呕吐等消化道不适症状;是否有局部刺激表现为刺激、阴道瘙痒、红肿等;是否有荨麻疹、皮疹等皮肤过敏反应。

1.7 统计学处理

本次研究中的数据均采用了 SPSS 22.0 软件包进行了处理,其中临床治疗效果、复发率、不良反应发生率等计数资料采用百分率表示,进行 χ^2 检验,症状平均消失时间、阴道灌洗液中细胞因子水平等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床治疗效果比较

治疗后,对照组治愈 68 例,好转 4 例,无效 28 例,总有效率为 72%;治疗组治愈 87 例,好转 2 例,无效 11 例,总有效率为 89%,两组患者临床有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者临床症状消失时间比较

治疗后,治疗组患者外阴瘙痒、外阴阴道疼痛、白带异常及外阴阴道充血、红肿症状平均消失的时间均明显短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者阴道灌洗液中细胞因子水平比较

治疗后,两组患者阴道灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均较同组治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者阴道灌洗液中细胞因子水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	100	68	4	28	72
治疗	100	87	2	11	89*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on clinical symptoms disappearance time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	外阴瘙痒消失时间/d	外阴阴道疼痛消失时间/d	白带异常消失时间/d	外阴阴道充血、红肿消失时间/d
对照	100	8.31 $\pm$ 1.35	7.45 $\pm$ 1.42	9.56 $\pm$ 2.35	12.27 $\pm$ 3.34
治疗	100	4.28 $\pm$ 1.06*	3.26 $\pm$ 1.02*	5.62 $\pm$ 1.56*	7.34 $\pm$ 1.78*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组阴道灌洗液中细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on cytokine levels in vaginal lavage fluid between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(ng·L ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)		IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	100	246.75 $\pm$ 89.87	152.37 $\pm$ 60.25*	46.87 $\pm$ 17.94	27.45 $\pm$ 9.17*	239.15 $\pm$ 98.34	149.28 $\pm$ 63.55*
治疗	100	242.46 $\pm$ 87.34	99.26 $\pm$ 27.42* $\blacktriangle$	49.56 $\pm$ 17.36	14.21 $\pm$ 7.21* $\blacktriangle$	235.46 $\pm$ 96.26	89.25 $\pm$ 27.53* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组患者不同时间复发率比较

治疗组患者 4、8、12 周后复发率分别为 2%、5%、8%,均显著低于同一时间段的对照组患者复发率(9%、12%、26%),两组比较差异比较均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗过程中,治疗组出现消化道不适 2 例,局部刺激不适 4 例,皮肤过敏 2 例;对照组出现上述

表 4 两组复发率比较

Table 4 Comparison on recurrence rate between two groups

组别	n/例	复发率/%		
		4 周	8 周	12 周
对照	100	9	12	26
治疗	100	2*	5*	8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

不良反应分别为2、3、1例，且两组不良反应发生率分别为8%、6%，两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

念珠菌性阴道炎致病因素主要包括外源性感染、性生活不洁、长期反复使用广谱抗菌药物、大剂量使用免疫抑制剂、糖皮质激素以及接受长期雌激素。大部分患者经过抗真菌治疗可获得比较满意的临床疗效，但仍有一定患者人群由于不规律使用抗真菌药物而导致反复发作^[7-8]。虽然临床上治疗念珠菌性阴道炎的药物较多，但容易复发，同时口服真菌药物的安全性是临床需面对的问题。因此，寻找更为安全有效的治疗方法，改善患者生活质量是目前的重要任务^[9]。

特比萘芬主要作用于真菌细胞麦角甾醇合成过程中的鲨烯环氧化酶，抑制麦角甾醇的生物合成，从而使真菌细胞膜破坏，通透性增加，内容物外泄，导致真菌死亡，发挥抗真菌作用^[10]。该药对胞色素P450亲和性较弱，无明显和其他药物相互作用，人体细胞对本品的敏感性为真菌的万分之一，不良反应较少，且对肝肾功能损害较小。另外，该药具有杀真菌与抑菌双重作用发挥疗效，为治疗浅表部真菌感染的主要药物之一^[4]。硝呋太尔是临床常见的一种硝基呋喃衍生物类广谱抗菌药，该药物具有较强的杀菌作用，对各种病原体甚至真菌都有抑制其繁殖的作用，且对念珠菌性阴道炎的复发具有较好的控制效果^[5]。另外，与其他口服抗真菌药物相比，硝呋太尔片临床安全性较好，一般无明显的不良反应。

本研究结果显示，治疗组患者临床总有效率显著高于对照组，说明这两种药物在治疗念珠菌性阴道炎时具有协同增效之功，对假丝酵母菌的抑制作用更强，同时临床症状改善的更为显著。相关研究表明^[11-12]，在机体炎症反应TNF- α 、IL-1 β 、IL-6中发挥重要作用。IL-1 β 和TNF- α 能刺激单核巨噬细胞合成分泌TNF- α 、IL-1和IL-6。IL-6具有较为广泛的生物学效应，其与多种靶细胞相互作用，参与炎症的反应过程。念珠菌性阴道炎患者因白色假丝酵母菌等大量繁殖，导致阴道分泌物增多，刺激阴道上皮细胞并激活单核巨噬细胞合成分泌上述炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6^[13]。通过测定阴道灌洗液中上

述因子的水平，可以反映念珠菌性阴道炎患者阴道上皮细胞炎症水平。在对于阴道炎因子控制方面，该研究结果提示，治疗后两组患者阴道灌洗液炎症因子水平均下降明显，治疗组的下降幅度明显大于对照组，提示联合用药控制炎症反应效果更好，同时对改善患者的阴道微环境也具有一定的作用。本研究提示，两药联合治疗后4、8、12周疾病复发率也明显低于单一用药组，证明联合用药更有利于控制疾病的短期内的复发率，提高患者生活质量。

综上所述，硝呋太尔联合盐酸特比萘芬阴道泡腾片治疗念珠菌性阴道炎临床疗效显著，临床症状迅速缓解，能有效改善病患处的炎症反应，降低复发率，安全性好，值得临床进一步研究。

参考文献

- [1] 刘朝晖, 廖秦平. 外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)诊治规范修订稿 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(6): 401-402.
- [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] 于顺萍. 念珠菌性阴道炎的克星—盐酸特比萘芬阴道泡腾片 [J]. 中国药房, 2012, 23(38): 3581.
- [4] 逢晓云, 贡沁燕. 抗真菌新药—特比萘芬 [J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(7): 1-4.
- [5] Polatti F. Bacterial vaginosis, atropobium vaginae and nifuratel [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2012, 7(1): 36-40.
- [6] 孙传兴, 张学庸, 李焕章, 等. 临床疾病诊断治愈好转标准 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1998: 530.
- [7] 雷晓红. 念珠菌性阴道炎的病因及防治进展 [J]. 现代医药卫生, 2005, 21(13): 1664-1665.
- [8] 余晓东, 刘维达. 念珠菌性外阴阴道炎发病机制研究进展 [J]. 中国真菌学杂志, 2008, 3(3): 177-180.
- [9] 江秀秀. 复发性念珠菌阴道炎病因研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2002, 29 (4): 239-241.
- [10] 安惠霞, 斯拉甫·艾白, 古力娜·达吾提, 等. 特比萘芬的抗真菌作用及机制的研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(6): 479-480, s1-s2.
- [11] 牛忠英, 史俊南, 肖明振. TNF- α 的炎症媒介效应 [J]. 现代口腔医学杂志, 1993, 7(4): 214-215.
- [12] 张文华, 江剑平. 白介素-1 β 在炎性痛中的作用及其机制 [J]. 生命科学, 2010, 22(3): 291-295.
- [13] 林丽艳, 张慧云, 何韶衡. IL-6 及其受体与炎症性疾病关系的新进展 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(4): 680-682.