

克痒舒洗液联合双唑泰栓治疗外阴阴道假丝酵母菌病的临床研究

时妍嫣¹, 陈巧利¹, 李新方¹, 李元昆²

1. 汝州市第一人民医院 妇科, 河南 汝州 467599

2. 郑州大学第二附属医院 妇产科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨克痒舒洗液联合双唑泰栓治疗外阴阴道假丝酵母菌病的临床疗效。**方法** 选取2019年4月—2020年4月在汝州市第一人民医院进行治疗的80例外阴阴道假丝酵母菌病患者为研究对象,根据就诊顺序分为对照组(40例)和治疗组(40例)。对照组给予双唑泰栓,睡前将1枚送入阴道深处,1次/d;治疗组在对照组基础上给予克痒舒洗液,每次33 mL,用66 mL温水稀释后放入100 mL冲洗器内,冲洗阴道,1次/d。两组均进行7 d治疗。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后相关评分、血清学指标、阴道菌群指标的变化情况。**结果** 治疗后,治疗组总有效率97.50%,显著高于对照组的80.00% ($P < 0.05$)。治疗后,两组临床症状评分显著降低,而QLQ-C30评分均显著升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组临床症状评分显著低于对照组,而QLQ-C30评分显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-13(IL-13)、人单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)较治疗前显著降低,但白细胞介素-12(IL-12)水平显著升高 ($P < 0.05$);但治疗后,治疗组这些血清学指标优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者菌落 $\geq 1/2$ 面积率、阴道菌群纠正率均较治疗前显著提高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者这些阴道菌群指标显著优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 克痒舒洗液联合双唑泰栓治疗外阴阴道假丝酵母菌病具有较好的临床疗效,可有效改善患者相关症状,纠正阴道菌群紊乱,改善机体血清细胞因子水平,提高患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 克痒舒洗液; 双唑泰栓; 外阴阴道假丝酵母菌病; 细胞因子; 阴道菌群紊乱

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)09-1816-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.018

Clinical study on Keyangshu Lotion combined with Metronidazole, Clotrimazole and Chlorhexidine Acetate Suppositories in treatment of vulvovaginal candidiasis

SHI Yan-yan¹, CHEN Qiao-li¹, LI Xin-fang¹, LI Yuan-kun²

1. Department of Gynecology, the First People's Hospital of Ruzhou, Ruzhou 467599, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Keyangshu Lotion combined with Metronidazole, Clotrimazole and Chlorhexidine Acetate Suppositories in treatment of vulvovaginal candidiasis. **Methods** 80 Patients with vulvovaginal candidiasis who were treated in the First People's Hospital of Ruzhou from April 2019 to April 2020 were selected as the research objects, and they were divided into control group (40 cases) and treatment group (40 cases) according to the order of treatment. The control group was given Metronidazole, Clotrimazole and Chlorhexidine Acetate Suppositories, put 1 tablet deep into the vagina before going to bed, once daily. The treatment group was given Keyangshu Lotion on the basis of the control group, 33 mL each time diluted with 66 mL warm water and then put into a 100 mL rinser to rinse the vagina, once daily. Both groups received treatment for 7 days. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the changes of relevant scores, serological indexes and vaginal microflora indexes before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of 97.50% in the treatment group was significantly lower than 80.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the clinical symptom scores of the two groups were significantly decreased, while the QLQ-C30 scores were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the clinical symptom score of the treatment group was significantly lower than that of the control group, while the QLQ-C30 score was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-13

收稿日期: 2020-05-23

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201702366)

作者简介: 时妍嫣, 副主任医师。E-mail: 2722607716@qq.com

(IL-13) and human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor (TNF- α) in the two groups were significantly lower than those before treatment, but the level of interleukin-12 (IL-12) was significantly higher in the two groups ($P < 0.05$). However, after treatment, these serological indicators in the treatment group were superior to those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bacterial colony $\geq 1/2$ area rate and the correction rate of vaginal microflora in both groups were significantly increased compared with those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, these vaginal microflora indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Keyangshu Lotion combined with Metronidazole, Clotrimazole and Chlorhexidine Acetate Suppositories has good clinical effect in treatment of vulvovaginal candidiasis, and can effectively improve the related symptoms, and can correct the disturbance of vaginal flora, and improve the serum cytokine levels, and improve the life quality of patients, which has a certain clinical application value.

Key words: Keyangshu Lotion; Metronidazole, Clotrimazole and Chlorhexidine Acetate Suppositories; vulvovaginal candidiasis; cytokines; vaginal microflora disorder

外阴阴道假丝酵母菌病是女性生殖器炎性反应中常见的一种,是由假丝酵母菌感染所致,临床上以外阴瘙痒、阴道分泌物增多等为主要表现,具有病情易反复发作和治愈难的特点,严重影响患者健康^[1]。该病的发病率较高,在妇女的一生中约有75%至少发病1次,约45%发病2次或2次以上^[2]。若治疗不及时,极易诱发盆腔炎、输卵管炎及宫颈炎等妇科疾病,所以广大医生对其治疗极为重视。双唑泰栓含有甲硝唑、克霉唑和醋酸氯己定,其中甲硝唑有抗厌氧菌和抗滴虫的作用;克霉唑是广谱抗真菌药,通过抑制真菌细胞膜的合成和影响其代谢过程来发挥抗真菌的作用;醋酸氯己定是季铵盐类阳离子表面活性剂,有杀灭革兰阳性菌的作用^[3]。克痒舒洗液具有清热利湿、杀虫止痒的功效^[4]。基于上述药物作用,本研究对外阴阴道假丝酵母菌病患者给予克痒舒洗液联合双唑泰栓治疗,获得了满意效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年4月—2020年4月在汝州市第一人民医院进行治疗的80例外阴阴道假丝酵母菌病患者为研究对象,年龄23~57岁,平均(35.37 \pm 2.46)岁;病程1~25个月,平均(14.35 \pm 2.47)个月。入组者均符合外阴阴道假丝酵母菌病的诊断标准^[5]。

排除标准 (1)对药物成分过敏者;(2)有严重宫颈糜烂者;(3)孕妇;(4)严重肝肾功能异常者;(5)血液病者;(6)有活动性中枢神经疾病者;(7)近期经过治疗者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

克痒舒洗液由合肥华威药业有限责任公司生产,规格100 mL/瓶,产品批号190305;双唑泰栓由

深圳市佳泰药业股份有限公司生产,每枚含200 mg甲硝唑,160 mg克霉唑,8 mg醋酸氯己定,产品批号190307。

1.3 分组和治疗方法

根据就诊顺序分为对照组(40例)和治疗组(40例)。其中对照组年龄23~56岁,平均(35.12 \pm 2.23)岁;病程1~23个月,平均(14.13 \pm 2.26)个月。治疗组年龄23~57岁,平均(35.49 \pm 2.57)岁;病程1~25个月,平均(14.74 \pm 2.82)个月。两组一般资料比较差别没有统计学意义,具有可比性。

对照组给予双唑泰栓,睡前将1枚送入阴道深处,1次/d;治疗组在对照组基础上给予克痒舒洗液,每次33 mL,用66 mL温水稀释后放入100 mL冲洗器内,冲洗阴道,1次/d。两组均进行7 d治疗。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:患者自觉症状消失,局部无阳性体征,分泌物检测霉菌阴性;**好转:**自觉症状减轻,阴道炎症减轻,分泌物检查正常或找不到霉菌;**无效:**未达到上述标准。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 临床症状评分:包括阴道干涩灼热、带下量、带下色、外阴阴道瘙痒、带下质、带下气味、性交痛、小便、坐卧不适、腰膝酸软10个项目,前6项为主症,各项均采用6级评分法,后4项为次症,均采用3级评分法,总分为48分,得分越高反映症状越严重^[7]。QLQ-C30评分:总分100分,得分越高生活质量越好^[8]。

1.5.2 血清学指标 采用ELISA法测定白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-13(IL-13)、人单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-12(IL-12)水平,试剂盒均购于汉博

士德生物工程有限公司,严格按照说明书进行操作。

1.5.3 阴道菌群指标 菌落 $\geq 1/2$ 面积率:于患者阴道 1/3 侧壁提取阴道分泌物,厌氧菌采集完成后行选择性培养基(乳酸菌)接种操作,用 CO₂(10%)培养箱对其培养 2 d,期间温度需维持 37 °C,后通过半定量方法对培养基内乳酸菌生长面积、菌落 $\geq 1/2$ 面积率作相应计算,以确定其乳酸菌含量。

阴道菌群纠正率:革兰染色后油镜辅助下(无菌条件)对患者阴道侧壁 1/3 处白带的白色念珠菌数量进行检测,每个视野内的白色念珠菌数量 > 30 个,视为 4⁺;每个视野内的白色念珠菌数量 6~30 个,视为 3⁺;每个视野内的白色念珠菌数量 1~5 个,视为 2⁺;每个视野内的白色念珠菌数量 < 1 个,视为 1⁺。正常女性每个视野内的白色念珠菌数量为 2⁺~1⁺。

阴道菌群纠正率=2⁺率+1⁺率。

1.6 不良反应观察

对药物相关的过敏、阴道烧灼感、腹部不适、头晕等药物相关反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。两组症状评分、QLQ-C30 评分、细胞因子水平以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;菌落 $\geq 1/2$ 面积率、阴道菌群纠正率、总有效率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率 97.50%显著高于对照组的 80.00% ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组相关评分比较

治疗后,两组临床症状评分显著降低,而 QLQC30 评分均显著升高 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组临床症状评分显著低于对照组,而 QLQC30 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后,两组血清 IL-6、IL-13、MCP-1、TNF- α 较治疗前显著降低,但 IL-12 水平显著升高 ($P < 0.05$);但治疗后,治疗组这些血清学指标优于对照组 ($P < 0.05$),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	40	18	14	8	80.00
治疗	40	29	10	1	97.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on correlation score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	临床症状评分		QLQ-C30 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	14.39 \pm 1.45	5.35 \pm 0.82*	60.78 \pm 7.41	80.45 \pm 9.53*
治疗	40	14.36 \pm 1.47	2.42 \pm 0.75* \blacktriangle	62.74 \pm 7.38	92.63 \pm 9.65* \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

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on two groups of serological indexes ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-12/(pg·mL ⁻¹)	IL-13/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	MCP-1/(pg·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	67.67 \pm 8.48	1.16 \pm 0.34	35.49 \pm 4.27	4.92 \pm 0.53	8.68 \pm 1.29
		治疗后	58.25 \pm 5.33*	2.24 \pm 0.41*	13.57 \pm 1.18*	2.25 \pm 0.24*	4.29 \pm 0.25*
治疗	40	治疗前	67.63 \pm 8.45	1.13 \pm 0.31	35.47 \pm 4.23	4.95 \pm 0.56	8.63 \pm 1.27
		治疗后	45.32 \pm 5.27* \blacktriangle	3.82 \pm 0.45* \blacktriangle	9.16 \pm 1.06* \blacktriangle	0.89 \pm 0.12* \blacktriangle	2.12 \pm 0.13* \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 两组阴道菌群指标比较

治疗后, 两组菌落 $\geq 1/2$ 面积率、阴道菌群纠正率均较治疗前显著提高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组这些阴道菌群指标显著优于对照组 ($P < 0.05$),

见表 4。

2.5 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间均无药物相关不良反应发生。

表 4 两组有关指标比较

Table 4 Comparison of related indexes between the two groups

组别	n/例	菌落 $\geq 1/2$ 面积率/%		阴道菌群纠正率/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	10.0	22.5*	15.0	32.5*
治疗	40	7.5	87.5* [▲]	17.5	92.5* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

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

3 讨论

外阴阴道假丝酵母菌病是在女性机体免疫力低下时促使集聚于阴道内的假丝酵母菌等致病菌大量繁殖所引发的炎症。此外, 其发病同阴道内 pH 水平、阴道内微生物平衡破坏等息息相关, 因此, 调整机体免疫、去除病因是极为重要的。

双唑泰栓含甲硝唑、克霉唑和醋酸氯己定, 其中甲硝唑有抗厌氧菌和抗滴虫的作用; 克霉唑是广谱抗真菌药, 通过抑制真菌细胞膜的合成和影响其代谢过程来发挥抗真菌的作用; 醋酸氯己定是季铵盐类阳离子表面活性剂, 具有杀灭革兰阳性菌的作用^[3]。外阴阴道假丝酵母菌病在中医上属于“带下”“阴氧”等范畴, 是因湿毒外侵、湿邪作祟等所致湿热下注, 湿蕴生虫酿毒所致, 所以在治疗上多以清热解毒、燥湿止痒等为主要原则^[9]。克痒舒洗液是由苦参、花椒、蛇床子、度米芬、黄柏、薄荷脑、白鲜皮及冰片制成的中成药物, 具有清热利湿、杀虫止痒的功效^[4]。基于上述药物作用, 本研究对外阴阴道假丝酵母菌病患者给予克痒舒洗液联合双唑泰栓治疗, 获得了满意效果。

IL-6 是体内重要的炎性递质, 具有促进炎症反应的作用^[10]。IL-13 作为一种细胞因子, 具有诱导单核细胞分化, 增加炎症反应的作用^[11]。MCP-1 是一种前炎性因子, 可诱导内皮细胞等表达 VCAM-1 炎性因子黏附, 加重炎症反应^[12]。TNF- α 是一种促炎因子, 可促使炎症细胞在病变部位聚集, 加重炎症反应^[13]。IL-12 可促进 VCAM-1 等他很多细胞分子在 NK 等细胞上表达, 因此, 体内维持适度的 IL-12 可有效抵御病原体侵入^[14]。本研究, 经治疗, 治疗组上述细胞因子水平均优于对照组 ($P < 0.05$)。

此外, 在总有效率上, 治疗组也优于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者临床症状评分及 QLQC30 评分均改善, 并以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组菌落 $\geq 1/2$ 面积率、阴道菌群纠正率均改善, 并以治疗组更显著 ($P < 0.05$)。说明外阴阴道假丝酵母菌病采用克痒舒洗液联合双唑泰栓治疗效果显著。

总之, 克痒舒洗液联合双唑泰栓治疗外阴阴道假丝酵母菌病具有较好的临床疗效, 可有效改善患者相关症状, 纠正阴道菌群紊乱, 改善机体血清细胞因子水平, 提高患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 8 版, 北京: 人民卫生出版社, 2014: 918.
- [2] 刘晓娟, 耿 女, 王 辰, 等. 外阴阴道假丝酵母菌病严重程度影响因素的 Logistic 回归分析 [J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(5): 321-324.
- [3] 康胜齐. 双唑泰栓治疗妊娠合并念珠菌性阴道炎的临床观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(18): 2920-2921.
- [4] 程惠娟, 乐红霞, 汪长中, 等. 克痒舒洗液对 128 株阴道感染细菌的抗菌作用 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12(11): 964-965.
- [5] 樊尚荣, 黎 婷. 2015 年美国疾病预防控制中心阴道感染诊断和治疗指南 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(25): 3046-3049.
- [6] 吴少祯. 常见疾病的诊断与疗效判定 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 532.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 505.
- [8] Derogar M, Van der schaaaf M, Lagergren P. Reference

- values for the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire in a random sample of the Swedish population [J]. *Acta Oncol*, 2012, 51: 10-16.
- [9] 胡爱珍, 郑冬英. 中西医结合治疗对霉菌性阴道炎患者细胞因子的影响研究 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(30): 89-90.
- [10] 沈 琰, 曹 珊. 霉菌性阴道炎患者外周血、阴道分泌物炎症指标检测研究的临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(1): 110-113.
- [11] 唐爱琴, 齐 力, 狄丽平, 等. 局部细胞因子 IL-2、IL-8、IL-13 水平与滴虫性阴道炎的相关性分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(28): 143-144.
- [12] Kim H S, Choi E H, Khan J, *et al.* Expression of genes encoding innate host defense molecules in normal human monocytes in response to *Candida albicans* [J]. *Infect Immun*, 2005, 73(6): 3714.
- [13] 赵苏萍, 黄月娜, 韦艳萍, 等. 霉菌性阴道炎患者血清及阴道灌洗液 IL-2、IL-8、IL-10 及 TNF- α 变化的临床意义 [J]. 右江医学, 2010, 38(2): 136-137.
- [14] 肖远革, 韩 萍, 刘 萍, 等. 阴道微环境中 IL-4、IL-12 的表达与宫颈病变的相关性 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(5): 979-982.