

- of Diabetes, 2020, 11(1): 1-12
- 4 莫帅帅, 孙立娟. 超重/肥胖 2 型糖尿病患者腹部脂肪分布与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(1): 57-59
- 5 Fadini GP, Zatti G, Baldi I, *et al.* Use and effectiveness of dapagliflozin in routine clinical practice. An Italian multicenter retrospective study[J]. Diabetes Obesity & Metabolism, 2018, 20(7): 1781-1786
- 6 梁斌, 李兰, 魏东. 聚乙二醇洛塞那肽联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者的临床疗效[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(2): 246-249
- 7 Jourdan T, Godlewski G, Kunos G. Endocannabinoid regulation of β -cell functions; implications for glycemic control and diabetes[J]. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2016, 18(6): 549-557
- 8 陈颖, 夏明锋, 李小英. 体脂分布与糖尿病风险[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 9(4): 218-220
- 9 Davies MJ, Da D'Alessio, Fradkin J, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. Diabetes Care, 2018, 41(12): 2669-2701
- 10 朱延华, 翁建平. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂类药物的临床应用[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 10: 942-946
- 11 Anderson JE. Combining glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors to target multiple organ defects in type 2 diabetes [J]. Diabetes Spectrum, 2020, 33(2): 165-174
- 12 温彩霞, 杨晓燕, 徐卫娟, 等. 利拉鲁肽联合达格列净对超重或肥胖 2 型糖尿病患者肾功能、氧化应激以及内脏脂肪含量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(12): 2271-2274, 2297
- 13 菅小红, 徐建宾, 申晶. 达格列净对中心肥胖型新诊断 T2MD 患者 β 胰岛细胞功能和脂代谢紊乱的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 63-66
- 14 Chen X, Lü X, Yang G, *et al.* Polyethylene glycol loxenate injections added to metformin effectively improve glycemic control and exhibit favorable safety in type 2 diabetic patients [J]. J Diabetes, 2017, 9(2): 158-167
- 15 姚璐, 武云涛, 田国祥, 等. 聚乙二醇洛塞那肽注射液联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(5): 577-579
- 16 Millar P, Pathak N, Parthasarathy V, *et al.* Metabolic and neuroprotective effects of dapagliflozin and liraglutide in diabetic mice [J]. J Endocrinol, 2017, 234(3): 255-267
- 17 李芝, 李堃宜, 钟志鹏, 等. 聚乙二醇洛塞那肽联合达格列净治疗肥胖 2 型糖尿病患者的疗效及安全性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(9): 936-939
- 18 陈茜, 李奉其, 原苑, 等. 达格列净联合利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病患者疗效及对肝肾功能影响[J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(3): 237-240
- 19 Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, *et al.* Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial [J]. BMC Med, 2013, 20(11): 43
- 20 Gao F, Lv X, Mo Z, *et al.* Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenate as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(12): 2375-2383
- 21 Shuai Y, Yang G, Zhang Q, *et al.* Efficacy and safety of polyethylene glycol loxenate monotherapy in type 2 diabetes patients: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3a clinical trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(1): 116-124
- 22 Chen X, Lv X, Yang G, *et al.* Polyethylene glycol loxenate injections added to metformin effectively improve glycemic control and exhibit favorable safety in type 2 diabetic patients [J]. J Diabetes, 2017, 9(2): 158-167

(收稿日期: 2022-03-28)

(修回日期: 2022-04-15)

氟康唑联合乳杆菌对 RVVC 的疗效及免疫因子水平的影响

石文印 陈伟鸿 张亚娇 李 卫

摘 要 **目的** 探究口服氟康唑联合乳杆菌阴道用药在复发性外阴阴道假丝酵母菌病 (recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC) 患者中的疗效及对炎症指标水平的影响。**方法** 选取门诊确诊为 RVVC 的患者 120 例, 并采用随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 60 例, 对照组口服氟康唑, 观察组在此基础上予阴道置乳酸杆菌胶囊, 观察两组临床症状消失时间、疗效、不良反

基金项目: 江苏省镇江市科技社会发展项目 (SH2021042); 江苏省镇江市重点研发计划项目 (SH2018045)

作者单位: 212000 镇江, 江苏大学附属第四医院

通信作者: 李卫, 硕士生导师, 电子信箱: Xmliwei50885@163.com

应和复发率,比较两组治疗前后外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis,VVC)评分、生存质量评分、炎症指标[白细胞介素(interleukin,IL)-4、IL-10、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 、IL-2、干扰素(interferon,IFN)- γ 、CD4⁺、CD8⁺]水平。**结果** 观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$);观察组白带异常恢复的时间、总体不良反应发生率、复发率均较对照组明显减少($P<0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗后复查 VVC 评分均降低($P<0.05$),且观察组均较对照组低($P<0.05$)。两组治疗后生存质量评分与治疗前比较均升高($P<0.05$),且观察组的评分高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后 IL-4、IL-10、CD8⁺水平均低于治疗前($P<0.05$),且观察组患者中以上指标水平低于对照组($P<0.05$);TNF- α 、IL-2、IFN- γ 、CD4⁺、CD4/CD8 的水平检测在治疗后高于治疗前($P<0.05$),且观察组水平高于对照组($P<0.05$)。**结论** 氟康唑联合乳杆菌阴道用药治疗 RVVC 临床疗效较好,安全性能高,可有效改善免疫细胞和相关细胞因子水平。

关键词 氟康唑 乳杆菌 复发性外阴阴道假丝酵母菌病 炎症细胞因子 疗效

中图分类号 R711.31

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.02.024

Efficacy of Fluconazole Combined with Lactobacillus in Treatment of RVVC and Its Influence on Inflammation Indexes. SHI Wenyin, CHEN Weihong, ZHANG Yajiao, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Fourth Affiliated Hospital of Jiangsu University, Jiangsu 212000, China

Abstract Objective To explore the efficacy of oral Fluconazole combined with Lactobacillus vaginal medication in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) and its influence on the levels of inflammation indicators. **Methods** A total of 120 patients with RVVC were randomly divided into observation group and control group, 60 cases in each group. The patients of control group were given Fluconazole orally, the patients of observation group were given Lactobacillus capsules vaginally on the basis of the control group. The disappearance time of clinical symptoms, clinical efficacy, adverse reactions and recurrent rate of the two groups were observed. The VVC scores, quality of life scores, the levels of inflammation indicators [interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ), CD4⁺, CD8⁺] were compared before and after treatment between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$); the disappearance time of the abnormal leucorrhea, the overall incidence of adverse reactions, and the recurrent rate of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the VVC scores of the two groups were decreased after treatment ($P<0.05$), and the scores of the observation group were lower than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the quality of life scores of the two groups were higher than those before treatment ($P<0.05$), and the scores of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the level of IL-4, IL-10 and CD8⁺ of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of above indicators in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The level of IL-2, TNF- α , IFN- γ , CD4⁺, and CD4/CD8 of the two groups were significantly elevated after treatment than before treatment ($P<0.05$), and the levels of these indicators in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** There is a good efficiency in RVVC patients treated with Fluconazole combined with Lactobacillus vaginal medication. It is safe and can effectively improve the levels of immune cells and related inflammatory indicators.

Key words Fluconazole; Lactobacillus; Recurrent vulvovaginal candida disease; Inflammatory factors; Efficacy

外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis,VVC)是由念珠菌属引起的常见真菌感染,典型特征是外阴和阴道出现白色豆渣样分泌物、灼痛、发红和瘙痒,以及性交困难,约有 70% 的女性在育龄期间至少会发生 1 次 VVC^[1,2]。其中有 8%~10% 的女性会出现复发性外阴阴道假丝酵母菌病(recurrent vulvovaginal candidiasis,RVVC),即每年发作 4 次或更多次,据统计全球每年约有 1.38 亿女性患有 RVVC^[1~3]。RVVC 是一种使人衰弱的长期疾病,与 VVC 比较更能严重影响女性的生活质量^[4]。且 RVVC 患者需要长期使用抗真菌药数月或更长时间的巩固方案,以避免复发,但是由于缺乏统一的临床用

药标准,大多数 RVVC 患者是根据经验进行诊断和自我治疗,这可能导致了抗真菌耐药性增加^[3]。

氟康唑作为 RVVC 的以往治疗的首选药物,具有广谱抗真菌作用,但近年来各项报道表明唑类药物的耐药率不断增加,且单一长期使用会产生不良反应、治愈率低^[5]。此外,RVVC 对人体 Th1、Th2 炎症细胞因子及免疫细胞水平有所影响^[6]。而乳酸杆菌作为阴道内的优势菌群之一,可维持阴道的微生态平衡,防止生殖道感染,并且已被证实可调节机体免疫反应,抵抗致病菌侵袭^[7,8]。但氟康唑联合乳杆菌用药的临床疗效、炎症细胞因子水平变化是否较单独使用氟康唑治疗有明显改善,此研究报道的相关数据仍较

少。因此本研究通过对 RVVC 患者进行口服氟康唑联合乳酸杆菌阴道用药后,探讨患者的疗效和治疗前后免疫细胞及相关炎症细胞因子水平变化及临床意义,为 RVVC 的临床用药提供一定的参考依据。

资料与方法

1. 研究对象:收取江苏大学附属第四医院妇科门诊 2020 年 5 月~2021 年 6 月确诊为 RVVC 的患者 120 例作为研究对象,将患者采用随机数字表法分为观察组($n=60$)和对照组($n=60$)。纳入标准:①参照美国 CDC《2021 年性传播感染诊治指南》外阴阴道假丝酵母菌病诊治解读中 VVC 的确诊标准^[9]:有阴道炎症状和体征的女性如果阴道分泌物湿片法或革兰染色涂片(0.9% 氯化钠溶液,10% KOH)显示出芽生孢子、菌丝或假菌丝,通过真菌培养或其他试验能够证实酵母菌阳性,则可诊断为 VVC,1 年内有症状的 VVC 发作 3 次或 3 次以上可判定为 RVVC;②患者同时有外阴瘙痒、白带异常、烧灼感、尿频尿痛等症状和体征;③每月大约规律性发作 1 次;④均为非妊娠的育龄期女性;⑤就诊前 1 周末服用过抗生素;⑥就诊前 3 天未进行阴道灌洗或阴道用药;⑦无药物过敏史。排除标准:①合并其他妇科生殖道感染(细菌性阴道炎、滴虫性阴道炎、盆腔炎等);②处在妊娠期或哺乳期的女性;③患有精神性疾病,未能进行良好的配合;④患有其他系统性自身免疫性疾病;⑤服用激素及皮质类固醇激素期间。两组患者均签署知情同意书,本研究通过笔者医院医学伦理学委员会审批(伦理审批号:202011)。观察组患者平均年龄为 36.95 ± 11.36 岁,对照组患者平均年龄为 34.77 ± 9.00 岁。两组患者年龄、病程、体重指数、婚否以及阴道清洁度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 研究方法:两组同时在 1、4、7 天予口服氟康唑 150mg(天津华津制药有限公司,国药准字:H20023678),以后每月月经前用药 1 次,每次 150mg,连用 3 个月;观察组在此基础上在阴道后穹隆放置阴道乳酸杆菌活菌 250 毫克每晚(西安正浩生物制药有限公司,国药准字:H10980393),连用 10 天,以后每月月经至少前 10 天用药 1 次,每次连用 10 天,持续 3 个月。用药治疗期间所有患者禁性生活,勤换内裤,用过的内裤、盆及毛巾应用开水烫洗,同时避开月经。

3. 观察指标:(1)临床症状改善时间:比较两组患者在治疗后随访期间临床症状消失时间。(2)VVC 评分标准^[10]:对患者的外阴症状严重程度进行评分,比较两组患者治疗前后 VVC 评分。(3)疗效

评判标准:两组患者在 3 个月疗程结束后进行疗效评判。治愈:临床症状完全消失,妇检及阴道分泌物实验室检查均正常;显效:症状明显得到明显改善,偶有轻微瘙痒症状,妇检和白带检查基本正常;有效:临床症状有一定改善,但随访时间内患者有复发情况发生;无效:患者经治疗后临床症状未得到缓解,假丝酵母病原培养阳性。总有效率($\%$)=(治愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。(4)生存质量分析:应用健康调查简表(the MOS item short from health survey, SF-36),即生存质量量表评估两组患者治疗后生存质量,得分越高,其生活质量越好^[11]。(5)不良反应率和复发率:比较两组在用药后不良反应的发生率和随访时间内的复发情况。(6)对患者治疗前及初次治疗结束后 3 个月阴道分泌物及外周血中免疫细胞及相关细胞因子水平进行检测:其中炎症细胞因子 IL-2、IL-4、IL-10、TNF- α 、INF- γ 检测采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA),均按照试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)说明书中的步骤进行操作。采用 FASC alibur 流式细胞仪(美国 Becton Dickinson and Company 公司)对患者阴道分泌物及外周血中 T 淋巴细胞亚群水平进行检测。

4 统计学方法:应用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或率($\%$)表示,两组比较采用 χ^2 检验;组间比较采用两因素方差分析(Two-way RM ANOVA),两两比较采用 Tukey 多重比较检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组临床症状改善情况:两组患者初次治疗后 3 个月内,观察组白带异常恢复时间明显较对照组短($P<0.05$),详见表 1。

表 1 两组临床症状消失时间比较($\bar{x} \pm s$, 天)

组别	外阴瘙痒	灼烧感	尿频尿痛	白带异常
对照组($n=60$)	7.90 ± 1.43	9.67 ± 1.62	19.37 ± 2.44	29.62 ± 4.13
观察组($n=60$)	4.85 ± 1.34	5.67 ± 1.37	13.75 ± 2.48	16.10 ± 3.22
t	12.043	14.574	12.514	19.996
P	0.621	0.156	0.372	<0.05

2. 两组患者治疗前后 VVC 评分比较:两组患者治疗前和初次治疗后 3 次复查 VVC 评分均不断降低($P<0.001$);治疗前两组 VVC 评分比较,差异无统

计学意义,治疗 3 个月后观察组低于对照组 ($P < 0.001$),详见图 1。

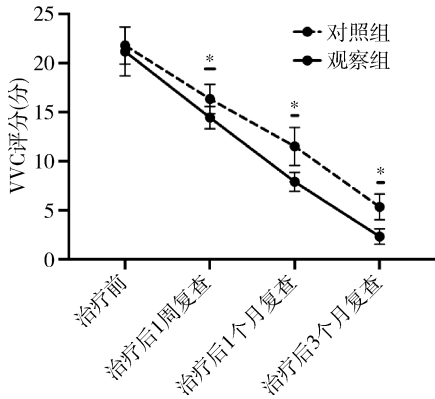


图 1 两组患者治疗前和初次治疗后 3 次复查的 VVC 评分比较
与观察组比较, * $P < 0.001$

3. 两组患者临床疗效比较:两组初次治疗后 3 个月,观察组治愈 26 例、显效 26 例、有效 7 例、无效 1 例;对照组治愈 20 例、显效 19 例、有效 13 例、无效 8 例。观察组总有效率为 98.3%,对照组为 86.7%,观察组总有效率相较于对照组高,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.116, P = 0.028$)。

4. 两组患者生存质量比较:治疗前两组各项评分比较,差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05);对照组在初次治疗后 3 个月,精神、情感状态评分均高于治疗前 ($P < 0.05$);观察组在初次治疗后 3 个月,精神状态、情感状态、生理功能评分均高于治疗前 ($P < 0.05$);初次治疗后 3 个月观察组各项评分较对照组高,且两组间情感状态、社会功能、生理功能评分比较,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05 ,表 2)。

表 2 两组生存质量比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	精神状态评分	情感状态评分	社会功能评分	生理功能评分
对照组治疗前 ($n = 60$)	45.50 ± 1.10	47.58 ± 1.67	42.97 ± 1.40	38.85 ± 5.20
对照组治疗后 ($n = 60$)	60.52 ± 6.06	67.67 ± 4.76	68.77 ± 4.33	67.55 ± 4.34
观察组治疗前 ($n = 60$)	45.38 ± 1.20	47.78 ± 1.46	42.87 ± 1.35	38.80 ± 5.20
观察组治疗后 ($n = 60$)	89.70 ± 1.74	90.52 ± 1.95	89.95 ± 1.11	88.13 ± 1.37
t [对照组 (治疗前) vs (治疗后)]	-18.903	-31.231	-43.936	-32.835
P	<0.05	<0.001	0.056	0.707
t [观察组 (治疗前) vs (治疗后)]	-162.656	-135.679	-208.927	-73.210
P	<0.05	<0.05	0.184	<0.001
t [治疗后 (对照组) vs (观察组)]	-35.883	-34.396	-36.728	-35.036
P	0.067	<0.001	<0.05	<0.05

5. 两组不良反应和复发率比较:观察组患者有 3 例轻度阴道不适,4 例性欲下降,无恶心、呕吐发生;对照组患者中发生 9 例阴道不适,11 例性欲下降,3 例恶心、呕吐。观察组患者总体不良反应率(11.7%)低于对照组(38.3%),差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.378, P < 0.05$)。观察组有 7 例复发,复发率为 11.7%;对照组有 16 例复发,复发率为 26.7%,观察组复发率较对照组明显降低 ($\chi^2 = 4.357, P < 0.05$)。

6. 两组患者治疗前后阴道分泌物和外周血中免疫细胞及相关细胞因子水平:治疗前,两组各项水平比较,差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。初次治疗后 3 个月两组患者阴道分泌物和外周血中 Th2 相关细胞因子[白细胞介素(interleukin, IL) - 4、IL - 10]、CD8⁺水平低于治疗前,且观察组均低于对照组患者 ($P < 0.05$);Th1 相关细胞因子[肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) - α 、IL - 2、干扰素(interferon, IFN) - γ]、CD4⁺、CD4/CD8 水平高于治疗前,且组间

比较观察组水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见图 2、图 3。

讨 论

RVVC 是一种多因素疾病,其症状受假丝酵母菌(物种和毒力因子)、乳杆菌种群、微环境(炎症状态、氧化应激、雌激素)和宿主(免疫状态、行为因素、遗传因素)之间的相互作用控制,任何这些因素的失衡都可能导致 RVVC^[4]。因而很难找到一种预防 RVVC 复发并适合所有患者的方案,且近几年 RVVC 的发生率逐年上升,严重影响患者的生活质量和身心健康^[12]。有效治疗 RVVC,充分控制症状并根除真菌,是日常临床实践中的一项挑战。目前治疗 VVC/RVVC 最常用的药物包括三唑类、咪唑类、多稀类等,不同的抗真菌药物具有相似的功效,并且口服和阴道用药两种途径都促进了适当的治疗^[13]。临床诊治指南提出 RVVC 强化治疗口服用药方面,指南均推荐氟康唑,150mg,顿服,第 1、4、7 天应用。巩固治疗是在强

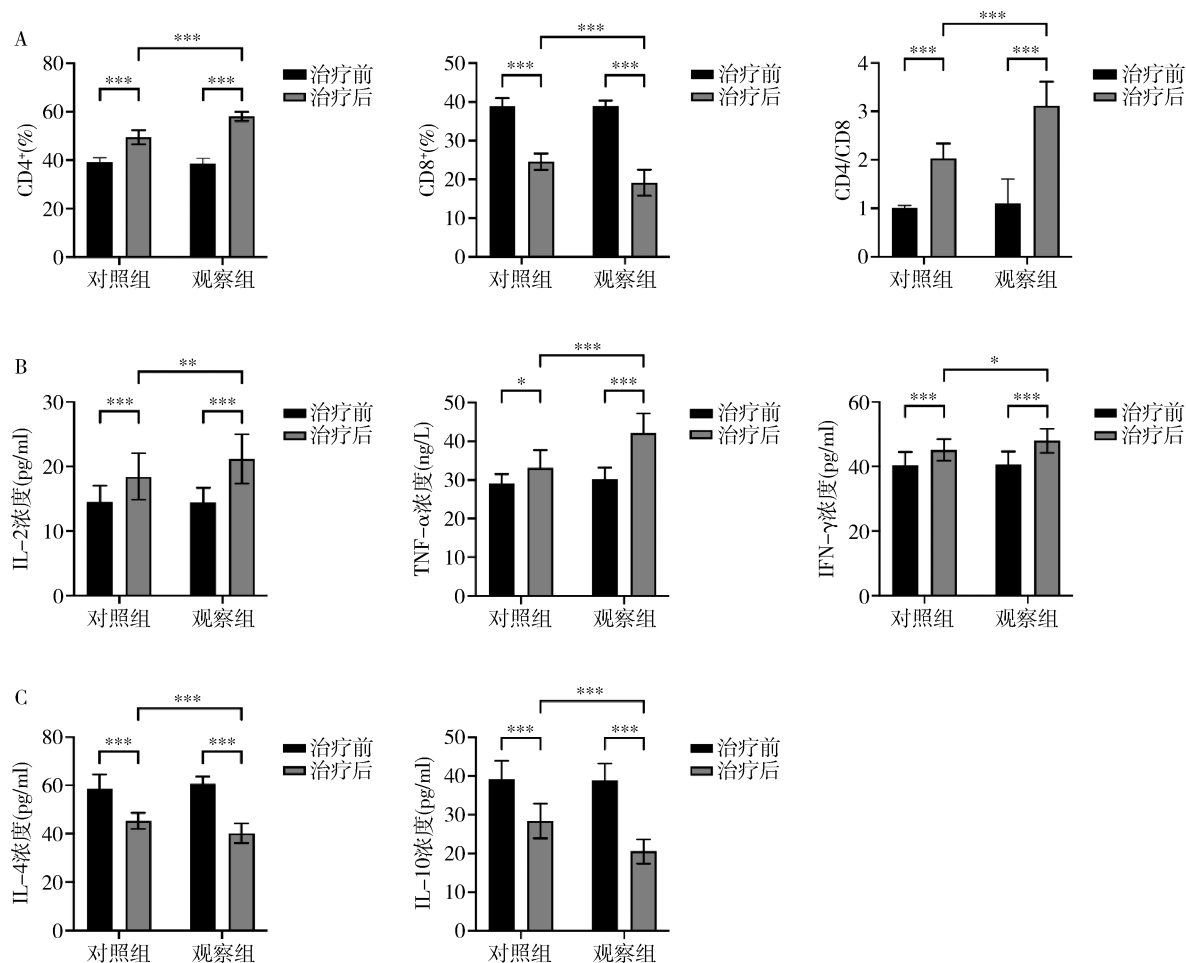


图2 两组患者治疗前后阴道分泌物中免疫细胞及相关细胞因子水平比较

A. 两组患者分泌物中治疗前后 CD4⁺、CD8⁺、CD4/CD8 水平变化; B. 两组患者分泌物中治疗前后 Th1 相关细胞因子 IL-2、TNF-α、IFN-γ 水平变化; C. 两组患者分泌物中治疗前后 Th2 相关细胞因子 IL-4、IL-10 水平变化。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

化治疗的基础上进一步减少 RVVC 的发作。目前尚无较为成熟的方案,建议对每月规律性发作 1 次者,可在每次发作前预防用药 1 次,连续 6 个月。对于无规律发作者,可采用每周用药 1 次,连续 6 个月。但规范并未给出具体的用药方案^[9]。虽然 RVVC 的临床推荐标准治疗的一线药物是氟康唑,但此为非处方药,长期服药大大增加了耐药率^[5]。

相关研究显示乳酸杆菌在维持健康的阴道微生态环境发挥着重要作用,不仅可以降低阴道 pH 值,还可以通过与微生物竞争减少潜在病原微生物的机会性感染,这减少了念珠菌物种对阴道上皮的黏附^[14]。且乳酸杆菌种群失衡也是导致 RVVC 发作的重大因素,因此用氟康唑进行强化和维持治疗 RVVC 的同时,在阴道补充乳酸杆菌,可恢复阴道微环境的健康状态^[4]。Witt 等^[15]的研究中伊曲康唑组维持疗法

采用每月服用 1 次伊曲康唑 200mg,维持治疗 6 个月;伊曲康唑+乳杆菌组维持治疗方法采用上述治疗同时,加用阴道乳杆菌 1 片/天,连续用 6 天/月,持续 6 个月,结果显示伊曲康唑+乳杆菌组复发率低于伊曲康唑组。

本课题组在 2017 年的研究中患者均予乳酸杆菌 250mg 塞阴道后穹隆,每天 1 次,连用 10 天。观察组在治疗第 1、4、7 天加用氟康唑 150mg,每天 1 次;对照组予制霉菌素栓 10 万单位(U),每晚塞阴道后穹隆,连用 14 天,比较两组疗效、不良反应及复发率,结果提示氟康唑联合乳酸杆菌治疗 RVVC 临床疗效更好^[16]。所以,本研究在此用药方法的基础上探讨氟康唑和氟康唑联合阴道用药的疗效。在维持治疗的观察时间方面,傅燕红等^[17]对 RVVC 进行了 3 个月维持治疗的疗效观察。且因患者依从性较低,大部分

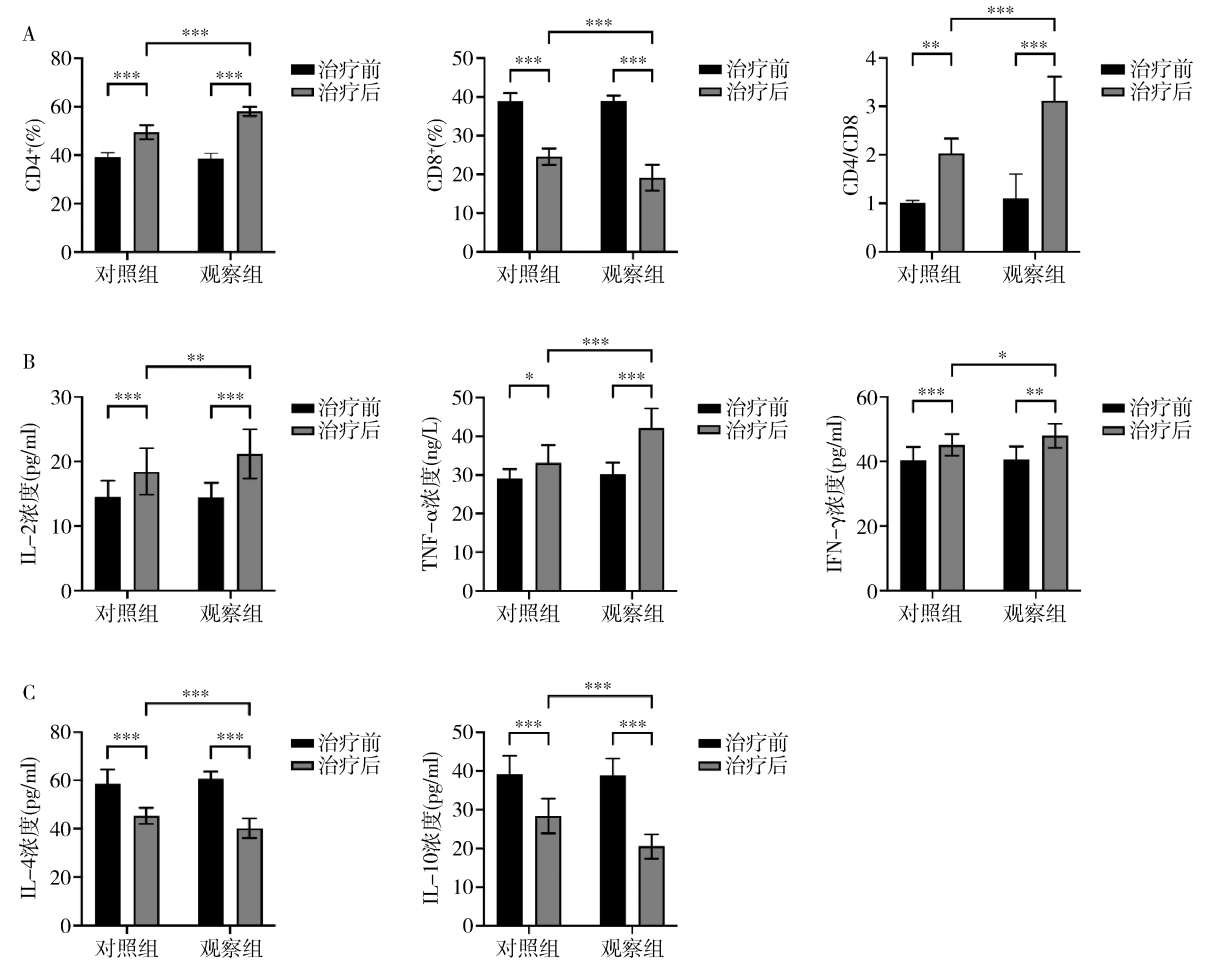


图3 两组患者治疗前后外周血中免疫细胞及相关细胞因子水平比较

A. 两组患者外周血中治疗前后 CD4⁺、CD8⁺、CD4/CD8 水平变化;B. 两组患者外周血中治疗前后 Th1 相关细胞因子 IL-2、TNF-α、IFN-γ 水平变化;C. 两组患者分泌物中治疗前后 Th2 相关细胞因子 IL-4、IL-10 水平变化。

* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001

无法按照医嘱持续服药 6 个月,若要求无规律性发作的患者每周服药维持 6 个月,大多数患者在症状完全缓解后自行停药。所以本研究中收集有大约每月规律发作的患者作为研究对象,此类型患者依从性高,因月经前后易发作 RVVC,所以在患者月经来潮前预防用药,进行 3 个月维持治疗的观察。

本研究对所患者的症状进行记录,最终将筛选出同时有外阴瘙痒、灼烧感、尿频尿痛、白带异常典型症状的 120 例患者进行 3 个月两组不同治疗后,分析典型的 4 种临床症状消失时间。观察组复检时的临床症状消失时间较对照组短;两组 VVC 评分均较治疗前低,且治疗后观察组评分低于对照组,说明乳杆菌辅助治疗 RVVC 不仅更有效缓解患者症状,还可在更短的时间内缓解患者的不适症状。相关研究发现氟康唑长期治疗虽可降低有症状的 VVC 的复发率,

但长期治愈率仍然难以实现,并且过度使用此类药物会产生其他不良后果,例如水肿、皮肤过敏,甚至可能导致慢性外阴疼痛^[18]。而乳酸杆菌阴道制剂目前尚没有表现出明显的不良反应,在女性群体中接受度很高^[19]。本研究结果提示观察组总有效率高于对照组;观察组总体不良反应率低于对照组。说明在口服氟康唑基础上联合阴道乳杆菌治疗不仅提高了临床疗效,还降低了药物毒性,与 Demin 等^[7]、Oerlemans 等^[20]的研究结果一致。

RVVC 对女性及其伴侣的身体和心理都有严重影响,Zhu 等^[11]采用 SF-36 量表报告了 RVVC 患者的健康相关生活质量受到显著影响。Kovachev 等^[21]研究报告了使用益生菌与唑类药物相结合治疗 VVC,降低了复发率,提高了患者生活质量。本研究结果显示,治疗后观察组的情感状态、社会功能、生理

功能的生存质量评分明显优于对照组;治疗3个月后观察组患者的复发率低于对照组,与 Kovachev 等^[21]的结果一致。以上结果表明,乳杆菌阴道用药在 RVVC 治疗中的效果良好,不仅无明显不良反应,并且一定程度上降低了 RVVC 的复发,还提高了患者的生活质量。笔者考虑其原因可能是由于单一应用氟康唑,治标不治本;或者因既往未按照医生指导自行服用唑类药物而形成耐药,长期用药不仅不能有效清除阴道内的细菌,还容易导致阴道内菌群失调和生态紊乱,这可能使阴道无法再重建正常的以乳酸杆菌为主的阴道菌群,从而长期单一使用氟康唑会降低治愈率,而联合乳杆菌阴道用药抑菌效果更好并达到了内外兼治的效果,有效缓解了这一问题。

RVVC 由于在生命早期接触过念珠菌,大多数具有免疫能力的个体已经对念珠菌产生了适应性免疫,病原菌感染后激活黏膜、血清系统,从而导致抗体、体外 T 淋巴细胞反应和相关细胞因子的产生^[5]。Th1 型 CD4⁺T 细胞的适应性免疫和下游细胞因子反应被认为是抵抗黏膜念珠菌的主要宿主防御机制感染,其中 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 由 Th1 细胞释放,介导细胞免疫应答;IL-4、IL-10 由 Th2 类细胞分泌,介导体液免疫反应,Th2 细胞会抑制 Th1 介导的保护作用,从而导致对念珠菌感染的易感性^[14]。徐友红等^[22]研究表明,霉菌性阴道炎患者 Th1 型细胞因子在反应机制下呈低表达,而 Th2 型细胞因子则呈现高表达,通过抗真菌制剂的干预治疗之后,霉菌性阴道炎患者 Th1/Th2 等细胞免疫指标均得到明显改善。

相关研究认为乳酸杆菌给药在维持免疫稳态,通过调节细胞因子的上皮分泌抑制上皮促炎性细胞因子的释放,降低 Th1/Th2 细胞比(IFN- γ /IL-4)起到了不可或缺的作用,同时增加上皮衍生的 IgG 表达^[23,24]。之前有体外研究表明,乳杆菌在体外减弱了白色念珠菌的毒力,调节细胞因子和趋化因子的分泌(IL-2、4、6、8 和 17),增强了阴道上皮细胞的免疫反应^[25]。本研究结果显示,初次治疗后3个月,两组患者分泌物及外周血中 Th1、Th2 相关细胞因子失衡状态均有所恢复,免疫细胞水平也有所改善,且观察组优于对照组。提示联合乳杆菌用药可有效改善外周血及阴道分泌物的 T 淋巴细胞和细胞因子水平,加强 Th1 反应,降低 Th2 反应,其机制可能为乳杆菌增强阴道上皮细胞的免疫功能并减弱假丝酵母菌的毒力,并且可能促进了阴道黏膜在针对真菌病原体的局部免疫反应中起作用,从而降低假丝酵母菌的易感

性和炎性反应,进一步降低了复发率。

综上所述,本研究结果表明,与单独使用氟康唑治疗比较,采用氟康唑联合乳酸杆菌阴道用药治疗 RVVC 疗效更好,该疗法可明显的调节机体免疫力、降低复发率,提高治愈率和患者生活质量。虽然本研究存在随访时间不足、样本量小、仅为单中心研究等缺陷,但仍为该病的临床用药方案的改进、抗真菌药物、免疫治疗等相关深入的研究提供了一定的研究基础,具有临床推广意义。

参考文献

- David WD, Matthew K, Jack DS, *et al.* Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(11): e339 - e347
- Juliana L, Paulo CG, Rose LA, *et al.* Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e027489
- Blostein F, Levin SE, Wagner J, *et al.* Recurrent vulvovaginal candidiasis[J]. *Ann Epidemiol*, 2017, 27(9): 575 - 582
- Lgn A, Ars A, Valentina *et al.* Recurrent Vulvovaginal candidosis and cluster analysis of clinical signs and symptoms: a laboratory - based investigation[J]. *J Fungi: Basel*, 2020, 6(3): 113
- Woodburn KW, Clemens L, Edward, *et al.* Designed antimicrobial peptides for recurrent Vulvovaginal candidiasis treatment[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(11): e02690 - 18
- Rod CC, Mart HE, Carnero GM, *et al.* Pathogenesis and clinical relevance of candida biofilms in Vulvovaginal candidiasis[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 544480
- Demin KA, Refeld AG, Bogdanova AA, *et al.* Mechanisms of candida resistance to antimycotics and promising ways to overcome it: the role of probiotics[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2021, 13(4): 926 - 948
- 张瑞, 种魏芳, 吴文湘, 等. 乳杆菌功能改变与外阴阴道假丝酵母菌病[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(3): 224 - 226
- 李萌, 张琼琼, 廖秦平. 美国 CDC《2021 年性传播感染诊治指南》外阴阴道假丝酵母菌病诊治解读[J]. *中国微生物学杂志*, 2021, 33(11): 1290 - 1293
- 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
- Zhu YX, Li T, Fan SR, *et al.* Health - related quality of life as measured with the Short - Form 36 (SF - 36) questionnaire in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 14: 65
- 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
- Diletta R, Mariolina B, Martin J, *et al.* Recurrent Vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(2): 144
- Zangl I, Pap IJ, Aspöck C, *et al.* The role of lactobacillus species in the control of *Candida* via biotrophic interactions[J]. *Microb Cell*, 2019, 7(1): 1 - 14

综上所述,本研究发发现阿克曼菌可改善慢性肾脏病大鼠的肾功能以及肾间质纤维化,其作用机制可能与阿克曼菌改善肠上皮细胞间紧密连接结构的完整性、增加肠道上皮细胞分泌黏液进而保护肠道黏膜屏障功能有关。应用阿克曼菌保护慢性肾脏病患者的肠道屏障功能,可以为通过调节肠道益生菌分布延缓慢性肾脏病进展及改善预后等方面的进一步研究提供实验基础。

参考文献

- 1 Webster AC. Chronic kidney disease[J]. The Lancet, 2017, 389 (10075): 1238 – 1252
- 2 Jazani NH. Impact of gut dysbiosis on neurohormonal pathways in chronic kidney disease[J]. Diseases, 2019, 7(1): 21
- 3 Sonnenburg JL, Fredrik B. Diet – microbiota interactions as moderators of human metabolism[J]. Nature, 2016, 535(7610): 56 – 64
- 4 Vaziri ND. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora[J]. Kidney International, 2013, 83(2): 308 – 315
- 5 Ferreira RJ. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases; the role of short – chain fatty acids[J]. Pharmacological Research, 2019, 141: 366 – 377
- 6 Wei P, Yongbo K. Gut microbiota and chronic kidney disease: implications for novel mechanistic insights and therapeutic strategies[J]. International Urology and Nephrology, 2018, 50(2): 289 – 299
- 7 王美红, 张雅琼, 李荣山, 等. 慢性肾衰竭患者肠道菌群变化及其与肾功能的相关性[J]. 中华肾脏病杂志, 2019(5): 359 – 366
- 8 Xie Y. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016[J]. Kidney International, 2018, 94(3): 567 – 581
- 9 魏萌, 梁珊珊, 王萌, 等. 尿毒症大鼠肠道屏障功能紊乱与微炎症的关系[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(5): 441 – 445
- 10 Sabatino A. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease[J]. Nephrology, Dialysis, Transplantation; Official

- Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association, 2015, 30(6): 924 – 933
- 11 Yoon MY. Protective role of gut commensal microbes against intestinal infections[J]. Journal of Microbiology: Seoul, 2014, 52(12): 983 – 989
- 12 Hung TV, Suzuki T. Dietary fermentable fibers attenuate chronic kidney disease in mice by protecting the intestinal barrier[J]. The Journal of Nutrition, 2018, 148(4): 552 – 561
- 13 杜怡, 贾洁爽, 袁伟杰. 果糖与肠道微生物的相互作用及其对慢性肾脏病的影响[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(42): 3385 – 3387
- 14 Yoshifuji A. Gut Lactobacillus protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats[J]. Nephrology, Dialysis, Transplantation; Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association, 2016, 31(3): 401 – 412
- 15 Yoshifuji A. Oral adsorbent AST – 120 ameliorates gut environment and protects against the progression of renal impairment in CKD rats[J]. Clinical and Experimental Nephrology, 2018, 22(5): 1069 – 1078
- 16 Feng XL. Alterations to the gut microbiota and their correlation with inflammatory factors in chronic kidney disease[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2019, 9: 206
- 17 Noora O. Action and function of Akkermansia muciniphila in microbiome ecology, health and disease[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2017, 31(6): 637 – 642
- 18 Wu WR. Protective effect of akkermansia muciniphila against immune – mediated liver injury in a mouse model[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1804
- 19 McNabney S, Henagan T. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues; a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance[J]. Nutrients, 2017, 9(12): 1348
- 20 Christoph G. Recovery of ethanol – induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease[J]. Gut, 2018, 67(5): 891 – 901

(收稿日期: 2022 – 03 – 11)

(修回日期: 2022 – 04 – 17)

(接第 124 页)

- 15 Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, *et al.* Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis; a randomised trial[J]. BJOG, 2009, 116(11): 1499 – 1505
- 16 罗兰兰, 李卫. 口服康康唑联合阴道用药治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的疗效[J]. 江苏医药, 2017, 43(15): 1106 – 1107
- 17 傅燕红, 韩慧珺, 李燕飞. 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临床效果比较[J]. 当代医学, 2018, 24(29): 56 – 58
- 18 Leusink P, Van PS, Teunissen D, *et al.* The relationship between Vulvovaginal candidiasis and provoked vulvodynia: a systematic review[J]. J Sex Med, 2018, 15(9): 1310 – 1321
- 19 Valenti P, Rosa L, Capobianco D, *et al.* Role of lactobacilli and lactoferrin in the mucosal cervicovaginal defense[J]. Front Immunol, 2018, 9: 376
- 20 Oerlemans EFM, Bellen G, Claes, *et al.* Impact of a lactobacilli – containing gel on vulvovaginal candidosis and the vaginal microbiome

[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 7976

- 21 Kovachev SM, Vatcheva – D RS. Local probiotic therapy for vaginal candida albicans infections[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2015, 7(1): 38 – 44
- 22 徐友红, 陈萍, 洪开听, 等. 霉菌性阴道炎患者阴道分泌物和外周血细胞因子水平的变化[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1765 – 1766
- 23 Neal LM, Qiu Y, Chung J, *et al.* T cell – restricted notch signaling contributes to pulmonary Th1 and Th2 immunity during cryptococcus neoformans infection[J]. J Immunol, 2017, 199(2): 643 – 655
- 24 李莲英, 刘凤娟, 丁密, 等. 胸部创伤患者早期血清调节性 T 淋巴细胞及 Th1/Th2 细胞因子变化与创伤后感染的关系[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(15): 1967 – 1971
- 25 Niu XX, Li T, Zhang X, *et al.* Lactobacillus crispatus modulates vaginal epithelial cell innate response to candida albicans[J]. Chin Med J: Engl, 2017, 130(3): 273 – 279

(收稿日期: 2022 – 02 – 11)

(修回日期: 2022 – 04 – 11)