

克林霉素磷酸酯阴道凝胶和甲硝唑阴道制剂治疗阳虚质细菌性阴道病的疗效观察及机制研究

陈宇^{1*}, 毛仙菊¹, 赵彩¹, 秦娟^{2#}

¹贵州中医药大学第二临床医学院, 贵州 贵阳

²贵阳市妇幼保健院妇科, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年8月9日; 录用日期: 2023年9月3日; 发布日期: 2023年9月11日

摘要

目的: 探讨用克林霉素磷酸酯阴道凝胶和甲硝唑阴道制剂治疗阳虚质细菌性阴道病的临床效果及机制。方法: 选取2021年10月~2022年10月贵州省贵阳市妇幼保健院门诊按体质辨识判定为阳虚质接受治疗的50例细菌性阴道病患者, 按照随机数字表法分为观察组、对照组, 分别为25例。于治疗前后行中医证候积分、中西医临床疗效, 对比两组患者在治疗前后的阴道微生态改善情况、临床疗效、不良反应发生情况及复发情况方面的差异。结果: 定期随访后, 观察组病人的药物有效率明显提高(100% vs 80%), 且两组间的差别有统计意义($X^2 = 11.654, P < 0.05$); 在阴道洁净度和 $pH \leq 4.5$ 、Nugent评分等阴道改善情况的患者中, 观察组阴道微生态明显改善, 且差异有统计学意义; 观察组复发情况降低, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 克林霉素磷酸酯阴道凝胶是治疗阳虚质BV的优选药物, 能有效改善患者的临床症状和阴道微生态环境, 减少复发率, 安全性较高。

关键词

细菌性阴道病, 甲硝唑阴道制剂, 克林霉素磷酸酯阴道凝胶, 中西医临床疗效, 阴道微生态, 复发情况

Observation and Mechanism Study of Clindamycin Phosphate Ester Vaginal Gel and Metronidazole Vaginal Preparation in Treating Yang Deficiency Bacterial Vaginosis

Yu Chen^{1*}, Xianju Mao¹, Cai Zhao¹, Juan Qin^{2#}

¹The Second Clinical Medical College of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈宇, 毛仙菊, 赵彩, 秦娟. 克林霉素磷酸酯阴道凝胶和甲硝唑阴道制剂治疗阳虚质细菌性阴道病的疗效观察及机制研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14234-14240. DOI: 10.12677/acm.2023.1391990

²Department of Gynecology, Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital, Guiyang Guizhou

Received: Aug. 9th, 2023; accepted: Sep. 3rd, 2023; published: Sep. 11th, 2023

Abstract

Objective: To explore the clinical effect and mechanism of Clindamycin phosphate ester vaginal gel and Metronidazole vaginal preparation in the treatment of yang deficiency bacterial vaginosis. **Methods:** From October 2021 to October 2022, 50 patients with bacterial vaginosis were selected from the outpatient department of Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital in Guizhou Province, who were identified as yang deficiency according to their physique, and were divided into an observation group and a control group according to the random number table, with 25 cases in each group. Compare the improvement of vaginal microbiota, clinical efficacy, incidence of adverse reactions, and recurrence between the two groups of patients before and after treatment by integrating traditional Chinese medicine syndrome scores and clinical efficacy of traditional Chinese and Western medicine. **Result:** After regular follow-up, the drug efficacy rate of the observation group patients was significantly improved (100% vs 80%), and the difference between the two groups was statistically significant ($X^2 = 11.654, P < 0.05$); Among patients with improved vaginal cleanliness, $pH \leq 4.5$, and Nugent score, the observation group showed significant improvement in vaginal microbiota, and the difference was statistically significant; The recurrence rate in the observation group decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Clindamycin phosphate ester vaginal gel is the best drug for the treatment of BV with yang deficiency, which can effectively improve the clinical symptoms and vaginal microenvironment of patients, reduce the recurrence rate, and has high safety.

Keywords

Bacterial Vaginosis, Metronidazole Vaginal Preparation, Clindamycin Phosphate Ester Vaginal Gel, Clinical Efficacy of Traditional Chinese and Western Medicine, Vaginal Microbiota, Recurrence Situation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

细菌性阴道病(BV)是由阴道中过氧化氢酶活性降低引起的, 导致阴道中细菌数量和种群发生变化, 是妇女最常见的阴道炎类型[1]。有指南中推荐治疗 BV 的一线治疗选择是甲硝唑[2], 克林霉素对厌氧菌和阳性菌均具有优异的抗菌效果, 因此国内外指南均建议应用于这二类药品中[1]。目前, 国内外对甲硝唑阴道制剂和克林霉素磷酸酯阴道凝胶治疗 BV 的临床疗效尚无共识。古代的中医学书籍, 将其归入“带下病”, 其主要与肾脏、脾脏、肝脏三脏受损以及与任脉、带脉二脉失约有着密切关系。通常可以将其分为脾虚、肾虚、肝郁、湿热和湿热邪毒五种类型[3]。体质辨识主要根据是患者的体质状态、类型和个体差异, 从而更精准指导妇科临床治疗和用药。近年来, 中医体质理论逐渐在中医妇科领域中有着独特的优势, 受到学者们越来越多的关注。为此, 本研究根据体质辨识结果, 选择阳虚质细菌性阴道病患者作为主要研究对象, 并讨论了甲硝唑阴道制剂与克林霉素磷酸酯阴道凝胶治疗 BV 的作用, 以期对比不同方法治疗阳虚质及有症状 BV 的临床效果, 以便于为临床

使用提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

将我院收治的 50 例细菌性阴道病,按随机数字表分为二组,每组 25 人。对照组使用甲硝唑阴道制剂 0.2 g Qd,患者年龄 21~55 岁(34.40 ± 9.95)岁;观察组使用克林霉素磷酸酯阴道凝胶 5 g Qd,患者年龄 21~57 岁(34.96 ± 9.52)岁。两组患者年龄无明显显著差异,无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本临床试验得到本院伦理委员会的批准。获得患者知情同意后并签订知情同意书。

2.2. 诊断标准

① 参考《妇产科学》的诊断标准[4];② 参考《中医妇科学》的诊断标准[5]、《中医病证诊断疗效标准》[6]以及按照《体质分类与判定》[7]诊断阳虚质细菌性阴道病。本文中中医证候积分评分包括主要症状评分(带下量多、色灰白或黄,带下气味按病情由轻到重分别评为(0、3、6、9分)及次要症状评分(外阴瘙痒、外阴灼热、口苦、口干、小便短少、小便涩痛,无症状评为 0 分,有症状评为 1 分)。痊愈:带下及外阴瘙痒及次要症状明显缓解,带下量、色、质、味均变为正常,中医临床证候评分为 0;有效:带下及外阴瘙痒及带下量、色、质、味均改善;次要症状明显减轻,中医临床证候评分降低达 1/3 以上;无效:主要症状与次要症状均无明显好转。

2.3. 纳入与剔除标准

纳入标准:采用了 Amsel 检测标准:① 阴道中均质稳定且较稀的分泌物;② 观察阴道分泌物镜中找到了线索细胞;③ 阴道 PH 值 > 4.5 ;④ 氨臭味检查阳性。第 2 条为必要条件,但如果另外三个具备了两项以上的诊断 BV 的条件,可考虑把符合以上条件的病例列入研究。

剔除标准:1) 患者正在孕妇时期及哺乳期;2) 患者有其他阴道炎病史;3) 患者有对本次研究药物过敏史;4) 最近一个月曾因其他原因而应用过抗生素等。

2.4. 分组方法

对照组患者使用甲硝唑阴道制剂 0.2 g(四川科伦药业有限公司,批号为 H20057236)进行治疗:每晚于睡前,在清洁外阴后,将药物用给药器送到女性阴道后穹隆部,连用 7 d;观察组病人均使用克林霉素磷酸酯阴道凝胶(江苏仙璐医药有限公司,批号 H20080823)进行治疗:每晚于睡前洗净外阴后,将药物用给药器送到阴道后穹隆部,连用 7 d。

2.5. 随访和疗效判定

停药 3 天后随访对比阴道微生态环境改善情况。观察白细胞酯酶、乳酸杆菌、唾液酸苷酶、过氧化氢的分布情况,用 Nugent 评分,判定阴道清洁度[8]。阴道清洁度分为 I 度、II 度、III 度、IV 度。I 度~II 度属于正常,III 度~IV 度属于异常。痊愈:外阴瘙痒等常见的临床现象均已消失,且阴道洁净度正常,病原学检查结果为阴性。有效:症状有明显改善,且阴道洁净度仍在 I 度以上,病原学检查结果显示为阴性。无效:病变未改善,病原学检查结果显示为阳性。总有效率 = 痊愈率 + 有效率。

BV 复发评定标准:临床治愈后,再次临床诊断为 BV 定义为复发,复发率 = 复发/n $\times 100\%$ 。

2.6. 随访治疗后 1 月、3 月对比不良反应发生率及复发情况

治疗后随访 1 月、3 月,观察两组患者治疗后是否发生不良反应以及再次复发。

2.7. 统计方法

使用 SPSS26.0 软件进行数据分析, 计数资料用以例或率[n (%)]表示, 采用 χ^2 检验。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 计量资料用 t 检验, 组内数据比较用配对 t 检验, 组间数据比较用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者临床疗效的比较

试验中的观察组的临床治疗效果总有效率显著优于对照组, 此差异具有一定统计学价值($P < 0.05$), 结合试验数据, 可认为观察组疗效优于对照组。见表 1。

Table 1. Comparison of clinical efficacy between the two groups [n (%)]

表 1. 两组患者临床疗效比较[n (%)]

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效率	卡方检验	
						χ^2 值	P 值
对照组	25	2 (8.00)	18 (72.00)	5 (20.00)	20 (80.00)	11.654	<0.05
观察组	25	11 (44.00)	14 (56.00)	0 (0.00)	25 (100.00)		

3.2. 治疗前后中医症候积分比较

观察组和对照组的中医症候评分在治疗前后有差异, 具有统计学意义($P < 0.05$), 说明观察组在改善患者的中医症候方面比对照组更有效。见表 2。

Table 2. TCM syndrome points before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 治疗前后中医症候积分($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	P
对照组	25	16.56 \pm 1.94	6.24 \pm 2.17	<0.05
观察组	25	14.56 \pm 2.90	4.76 \pm 1.69	<0.05

3.3. 治疗前后 Nugent 评分

比较两组患者 Nugent 评分: 治疗前, 对比观察组评分和对照组评分差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 对比观察组评分低于对照组评分, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of Nugent scores at 1 week after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$, score)

表 3. 两组治疗后 1 周 Nugent 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	Nugent 评分	
		治疗前	治疗后
观察组	25	8.40 \pm 0.87	3.24 \pm 1.42
对照组	25	8.52 \pm 0.82	4.96 \pm 1.51
t		0.505	4.141
P		>0.05	<0.05

3.4. 两组患者阴道微生态情况比较

对比两组患者, 观察组阴道洁净度改善情况、 $\text{pH} \leq 4.5$ 人数明显多于对照组, 白细胞阳性、乳酸杆菌少或无、唾液酸苷酶阳性以及唾液酸苷酶阳性转阴率情况观察组优于对照组, 且两组有明显差异, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4、表 5。

Table 4. Improvement of the vaginal microenvironment in the two groups [n (%)]

表 4. 两组阴道微环境改善情况 [n (%)]

组别	例数	I 度	III~IV 度	$\text{pH} \leq 4.5$	$\text{pH} > 4.5$
对照组	25	19 (76.00)	6 (24.00)	23 (92.00)	2 (8.00)
观察组	25	25 (100.00)	0 (000)	6 (24.00)	19 (76.00)
χ^2 值			4.375		21.018
P 值			<0.05		<0.05

Table 5. Improvement of the vaginal microenvironment in the two groups [n (%)]

表 5. 两组阴道微环境改善情况 [n (%)]

组别		白细胞酶阳性/例	乳酸杆菌少或无/例	唾液酸苷酶阳性/例	唾液酸苷酶阳性/例
观察组	治疗前	23	22	23	23
	治疗后	5	2	3	1
	转阴率	78.26%	90.91%	86.96%	95.65%
对照组	治疗前	22	22	23	23
	治疗后	12	11	13	11
	转阴率	45.45%	50.00%	43.48%	52.17%
	P	0.023	0.003	0.002	0.001

3.5. 两组患者不良反应发生率

本研究观察了对照组和观察组的患者是否有不良药物反应。重点关注以下症状: 阴道或外阴灼烧感、异常感觉、刺激和肿胀、瘙痒, 尿频、过敏性皮疹、荨麻疹等。此外, 还分析了胃肠不适(如厌食、食欲减退、呕血、腹泻、胃不适、味觉改变等)和中枢神经症状(如晕厥、头痛、感觉异常等), 两组患者中均未出现显著的全身和局部不良反应。

3.6. 复发情况比较

治疗后 1 月、3 月对两组患者进行随访其复发情况, 观察组显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

Table 6. Comparison of recurrence in the two groups

表 6. 两组患者复发情况比较

组别	例数	复发(1 月)	复发(3 月)
对照组	20	4	8
观察组	25	1	2
P		0.223	0.027

4. 讨论

细菌性阴道病主要是指由于阴道菌群失衡导致阴道内环境紊乱。全身性疾病、广泛使用抗生素、不合理的阴道冲洗、性激素的波动以及反复口服避孕药等都会使阴道内环境发生变化,从而导致乳酸杆菌的数量被减少或抗菌作用减弱,这可能导致细菌性阴道病等其他疾病[9]。甲硝唑和克林霉素是常用的治疗细菌性阴道病的药物。然而,BV患者在使用甲硝唑治疗后容易复发[10]。原因不仅是阴道微生态环境没有完全恢复,还与阴道加德纳菌形成的生物被膜持续存在有关,一般来说,如果没有及时有效的治疗,生物被膜可能在阴道内存活数周甚至数月[11][12][13]。甲硝唑不能根除BV患者阴道中的生物被膜[14],克林霉素可以抑制生物膜的形成[15],但效果受到浓度的影响。当药物浓度低时,不能有效杀灭以生物被膜形式存在的致病菌[16]。因此,反复长期使用甲硝唑类药物效果明显较差,疾病复发率增加,甚至出现阴道内环境失调的情况。

近年来,中医体质理论的发展为细菌性阴道病的预防和治疗提供了新的思路。根据中医体质分类和评判标准,体质包括:平和质、阳虚质、气虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、气郁质、血瘀质以及特禀质[7]。病变产生与发展的内在原因就是由于偏颇体质,从而造成了各种体质的病人易得于某些类别的病变,而中医学则指出,体质往往反映了人类新陈代谢、机能和结构上的特点,也就往往意味着人对某些发病原因的易感性,以及由此产生的对疾病类型的倾向性[17]。该体质与阳气不足、湿邪内生、冲任失司等因素有关。按照中医学体质学说认为,体质是指在人体的新陈代谢过程中,在先天禀赋和后天调节因素的基础上产生的,带有整体性和相对稳定性的形态构造、生理功能和社会心理的内在特性,以及在人的生长发展过程中顺应自然界和社会条件变化所产生的个性特征[18]。以人的体质为研究对象是体质辨识的基本特点,从体质状态和不同类型的特征辨析人的健康状况与疾病概况及个体差异,从而实施“个性化”的医学方案。

阳虚体质是阳气虚损、不足的病理表现。由于先天不足造成的体弱或父母早产等原因,或后天因久病耗伤身体等因素,导致阳气不足而生寒湿,阳气不足以温养人体之阳气,气化失常,水湿内生,下注冲任,最终导致带下病。已有研究发现,中医体质与细菌性阴道病的发生、发展有着一定的相关性。有研究表明,细菌性阴道病患者偏颇的体质类型主要以阳虚质为主[19]。本研究结果显示,观察组中医证候缓解情况、临床疗效均显示出明显的优势,从中医体质层面分析,中医体质类型和人体机能都有中西融合之点。研究发现药物抵抗与体质相关[20]。

乳酸杆菌的一个显著特征是能够在厌氧的环境下把糖原的衍生物转化为乳酸,这也是为什么乳酸杆菌是大部分健康育龄女性阴道中最多的菌种之一的重要原因[21]。女性阴道菌群的主导地位主要是由单一种类的乳酸杆菌构成,这是正常女性阴道的菌群的主要特点,其数量可以达到阴道细菌总量的90%以上[22]。治疗后观察组乳酸杆菌少或无例数明显低于对照组,克林霉素治疗后对阳虚质女性阴道乳酸杆菌的破坏,弱于甲硝唑阴道制剂。笔者根据本研究结果考虑,患者的体质与阴道制剂疗效及耐药有关。

本研究也观察到克林霉素磷酸酯阴道凝胶治疗后,患者阴道pH值及阴道清洁度明显改善,Nugent评分、白细胞酯酶阳性例数、唾液酸苷酶阳性例数及过氧化氢阳性例数也显著低于对照组,提示克林霉素磷酸酯阴道凝胶对于阳虚质BV患者,可在减弱对阴道乳酸杆菌的破坏的同时,可以有助于降低阴道pH值,改善阴道清洁度,促进局部微环境的恢复;进一步观察组患者随访复发率明显低于对照组,提示克林霉素磷酸酯阴道凝胶可显著降低阳虚质细菌性阴道病患者的复发风险;从安全性角度来看,两组患者均未出现明显不良反应,说明两组患者的用药安全性相当。

综上所述,克林霉素磷酸酯阴道凝胶是治疗阳虚质BV的优选药物,能有效改善患者的临床症状和阴道微生态环境,减少复发率,安全性较高。且针对阳虚质细菌性阴道病患者的治疗,后续还要考虑本

着体质可调、可改善性的观点,发挥中医药的优势,可以通过药物调理、指导患者饮食、心理疏导、运动治疗等防未病的作用。也可以进一步改善阴道内环境平衡,减少复发率。同时,根据体质选择治疗,能为患者提供个体化治疗策略。

基金项目

阳光天使妇产科学研究基金:编号 20 项目名称:克林霉素磷酸酯阴道凝胶和甲硝唑阴道制剂治疗 BV 的疗效观察及机制研究。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 细菌性阴道病诊治指南(2021 修订版) [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(1): 3-6.
- [2] 欧阳振波, 杨欢, 钟春蕾, 尹倩. 2021 年中美细菌性阴道病诊治指南解读[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(5): 373-376.
- [3] 徐艳, 林洁. 细菌性阴道病的中医辨证及西医发病机理的综述[J]. 中医药导报, 2008, 14(2): 92-94.
- [4] 沈铿, 马丁. 妇产科学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [5] 马宝璋. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004: 153-159.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 北京中国中医药出版社, 2012: 241-242.
- [7] 刘四军, 周成成, 林秋姝, 杨佩芬, 陈蓝云, 吴庆光. 《中医体质分类与判定表》的简化研究[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(8): 1734-1739.
- [8] 叶应抚, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 第 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 324.
- [9] Petrova, M.I., Elke, L., Shweta, M., Imholz, N. and Lebeer, S. (2015) Lactobacillus Species as Biomarkers and Agents That Can Promote Various Aspects of Vaginal Health. *Frontiers in Physiology*, 6, Article 81. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00081>
- [10] 覃莉. 恢复阴道微生态在细菌性阴道病个体化治疗中的价值分析[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(35): 29-30.
- [11] Menard, J.P. (2011) Antibacterial Treatment of Bacterial Vaginosis: Current and Emerging Therapies. *International Journal of Women's Health*, 3, 295-305. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S23814>
- [12] 余炫敏, 苏婷婷, 隋龙. 加德纳菌生物膜在难治性细菌性阴道病中的研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2014(3): 267-271.
- [13] 林思瑶, 罗新, 蒋学风. 加德纳菌生物膜——细菌性阴道病新治疗靶点[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(6): 505-508.
- [14] Haahr, T., Elbaek, H.O., Laursen, R.J., et al. (2017) Treatment of Abnormal Vaginal Microbiota before Frozen Embryo Transfer: Case-Report and Minireview to Discuss the Longitudinal Treatment Efficacy of Oral Clindamycin. *Frontiers in Physiology*, 8, Article 415. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00415>
- [15] Algburi, A., Volski, A. and Chikindas, M.L. (2015) Natural Antimicrobials Subtilisin and Lauramide Arginine Ethyl Ester Synergize with Conventional Antibiotics Clindamycin and Metronidazole against Biofilms of *Gardnerella vaginalis* But Not against Biofilms of Healthy Vaginal Lactobacilli. *FEMS Pathogens and Disease*, 7, ftv018. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv018>
- [16] 李桂军, 周建娟. 克林霉素联合乳酸、乙酸、硼酸抑制阴道加德纳菌生物被膜形成[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(10): 1188-1192.
- [17] 任应秋. 中医基础理论[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1989: 95-99.
- [18] 陈明达, 于道中. 实用体质学[M]. 北京: 北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社, 1993: 62.
- [19] 陈秋芳. 细菌性阴道炎患者中医体质分布规律及相关影响因素分析[J]. 光明中医, 2022, 37(16): 2880-2882.
- [20] 万梅, 魏丹, 苟玉兰. 药物抵抗与中医体质的相关性[J]. 河南中医, 2018, 38(1): 34-37.
- [21] 张姁婷, 刘毅, 高晶. 细菌性阴道病菌群结构变化的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(2): 244-248.
- [22] Witkin, S.S. and Linhares, I.M. (2017) Why Do Lactobacilli Dominate the Human Vaginal Microbiota? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124, 606-611. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14390>