

引用本文:陶扬洋,倪磊,王昊珏,等.克霉唑阴道片联合口服替勃龙治疗真菌性阴道炎疗效及对血清雌二醇、卵泡刺激素水平的影响[J].安徽医药,2021,25(1):160-163.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.040.

◇ 药物与临床 ◇



## 克霉唑阴道片联合口服替勃龙治疗真菌性阴道炎疗效及对血清雌二醇、卵泡刺激素水平的影响

陶扬洋<sup>1</sup>,倪磊<sup>1</sup>,王昊珏<sup>2</sup>,丁燕燕<sup>3</sup>

作者单位:<sup>1</sup>张家港市中医医院药剂科,江苏 张家港215600;<sup>2</sup>无锡市锡山人民医院妇产科,江苏 无锡214011;<sup>3</sup>如皋市人民医院妇产科,江苏 如皋226500

通信作者:丁燕燕,女,副主任医师,研究方向为妇产科疾病诊疗,E-mail:hbvg96q@163.com

基金项目:无锡市科技发展指导性计划(医疗卫生)项目(CSZON1620)

**摘要:** **目的** 分析联合应用克霉唑阴道片与替勃龙治疗真菌性阴道炎的效果及对血清雌二醇(E<sub>2</sub>)、卵泡刺激素(FSH)水平的影响。**方法** 选取130例2018年1—8月在张家港市中医医院接受治疗的真菌性阴道炎病人,按照随机数字表法分为对照组(65例)和观察组(65例)。对照组给予克霉唑阴道片治疗,观察组给予克霉唑阴道片与替勃龙治疗,疗程1个月。观察并记录病人治疗前后血清FSH、E<sub>2</sub>水平,症状消失时间以及疗效。**结果** 对照组治疗前、治疗14 d、治疗30 d后FSH分别为(79.8±15.6)、(56.3±13.25)、(41.35±11.62) IU/L,观察组治疗前、治疗14 d、治疗30 d后FSH分别为(79.7±15.2)、(53.6±13.23)、(35.75±11.63) IU/L。随着治疗的进行两组病人FSH水平呈降低趋势( $F=10.643, 7.612, 9.236, P=0.000, 0.012, 0.003$ ),但观察组病人降低程度显著高于对照组( $P<0.05$ )。对照组治疗前、治疗14 d、治疗30 d E<sub>2</sub>分别为(10.43±1.83)、(15.35±1.72)、(17.43±1.77) pmol/L,观察组治疗前、治疗14 d、治疗30 d E<sub>2</sub>分别为(10.82±1.82)、(18.24±1.76)、(21.34±1.75) pmol/L。经重复方差分析,治疗后两组病人E<sub>2</sub>水平呈升高趋势( $F=11.849, 8.482, 9.227, P=0.000, 0.010, 0.001$ ),观察组病人升高程度显著高于对照组( $P<0.05$ );观察组外阴瘙痒消失、阴道黏膜充血消失、分泌物消失时间均明显少于对照组( $P<0.05$ );经秩和检验,观察组病人总有效率显著高于对照组(93.85%比76.92%, $P<0.05$ )。**结论** 克霉唑阴道片与替勃龙能有效调整真菌性阴道炎病人血清FSH、E<sub>2</sub>水平,改善病人治疗效果,值得在临床广泛推广。

**关键词:** 阴道炎; 真菌; 克霉唑阴道片; 雌二醇; 卵泡刺激素; 替勃龙; 疗效

## Effect of clotrimazole vaginal tablets combined with oral tibolone on mycotic vaginitis and serum estradiol and follicle stimulating hormone levels

TAO Yangyang<sup>1</sup>, NI Lei<sup>1</sup>, WANG Haojue<sup>2</sup>, DING Yanyan<sup>3</sup>

Author Affiliations: <sup>1</sup>Department of Pharmacy, Zhangjiagang Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China; <sup>2</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Wuxi Xishan People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214011, China; <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Rugao People's Hospital, Rugao, Jiangsu 226500, China

**Abstract:** **Objective** To explore and analyze the effect of combined application of clotrimazole vaginal tablets and tibolone in the treatment of mycotic vaginitis and the influence on serum E<sub>2</sub> (estradiol) and FSH (follicle stimulating hormone) levels. **Methods** A total of 130 patients with mycotic vaginitis treated in Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine from January to August in 2018 were randomly divided into control group (65 cases) and observation group (65 cases). The control group was treated with clotrimazole vaginal tablets, and the observation group was treated with clotrimazole vaginal tablets and tibolone for 1 month. The serum FSH and E<sub>2</sub> levels, symptom disappearance time and curative effect were observed and recorded before and after treatment. **Results** FSH level before treatment, 14 days and 30 days after treatment was (79.8±15.6), (56.3±13.25) and (41.35±11.62) IU/L in the control group, and (79.7±15.2), (53.6±13.23) and (35.75±11.63) IU/L in the observation group. After repeated analysis of variance, there were significant differences in FSH between the two groups before and after treatment ( $F=10.643, 7.612, 9.236, P=0.000, 0.012, 0.003$ ). With the progress of treatment, the level of FSH in the two groups showed a decreasing trend, but the decreasing degree of patients in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $P<$

0.05); the E2 levels before treatment, 14 days of treatment and 30 days of treatment of the control group were  $[10.43 \pm 1.83, (15.35 \pm 1.72), (17.43 \pm 1.77)]$  pmol/L, respectively, while those of the observation group were  $(10.82 \pm 1.82), (18.24 \pm 1.76)$  and  $(21.34 \pm 1.75)$  pmol/L, respectively. After repeated analysis of variance, there were significant differences in E2 between the two groups before and after treatment ( $F = 11.849, 8.482, 9.227, P = 0.000, 0.010, 0.001$ ). After treatment, the E2 level of the two groups showed an increasing trend, but the increasing degree of the observation group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ); the disappearance time of symptoms between the two groups was significantly different ( $P < 0.05$ ), and the disappearance time of vulva pruritus, vaginal mucosal congestion and secretion disappearance in the observation group was significantly less than that in the control group ( $P < 0.05$ ); after rank sum test, the curative effect ratio of the two groups was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (76.92% in the control group vs. 93.85% in the observation group,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Clotrimazole vaginal tablets and tibolone can effectively adjust the levels of serum FSH and E2 in patients with mycotic vaginitis, and improve the treatment effect of patients, which is worth popularizing in clinic.

**Key words:** Vaginitis; Fungi; Clotrimazole vaginal tablets; Estradiol; Follicle-stimulating hormone; Tibolone; Efficacy

真菌性阴道炎是一种常见的妇科炎症性疾病,白色念珠菌为其条件性致病菌<sup>[1-2]</sup>。虽然10%~30%的妇女阴道中有此菌寄生,但并非所有伴有此菌寄生的妇女都合并真菌性阴道炎,因为念珠菌只有达到一定的数量才能致病。然而,人体免疫力下降或者阴道局部内环境失衡时,也可能促进阴道炎的发生。近年来,研究指出,包括血清雌二醇(E<sub>2</sub>)、卵泡刺激素(FSH)在内的雌激素水平的失衡可能与真菌性阴道炎的发生发展有关<sup>[3-4]</sup>。因此,雌激素水平的平衡是真菌性阴道炎治疗的重要观察指标。克霉唑阴道片是目前较为常见的广谱抗真菌药,能抑制多种真菌细胞膜合成,造成真菌裂解。替勃龙片是一种雌激素活性调节剂,对于各种原因引起的绝经病人具有良好的治疗效果,相比于普通的雌激素调节剂,其具有较高的选择性,入血后迅速到达靶部位<sup>[5-6]</sup>。此外,替勃龙可促进上皮细胞内糖原合成,增加细胞外基质储存,增强阴道环境的免疫能力。笔者联合克霉唑阴道片及替勃龙,将其用于真菌性阴道炎的治疗中,其治疗效果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2018年1—8月在张家港市中医医院接受治疗的真菌性阴道炎病人130例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各65例。对照组年龄范围为40~58岁,年龄 $(45.1 \pm 6.2)$ 岁,46名已婚,19名未婚,病程范围为0.6~4.1年,病程 $(1.8 \pm 0.3)$ 年,体质量范围为49~67 kg,体质量 $(57.3 \pm 3.5)$  kg。观察组年龄范围为40~59岁,年龄 $(45.2 \pm 5.3)$ 岁,已婚45名,未婚20名,病程范围为0.5~4.0年,病程 $(1.7 \pm 0.2)$ 年,体质量范围为48~68 kg,体质量 $(57.2 \pm 3.8)$  kg。以上病人均于我院确诊,并且各组病人年龄、生育情况、病程、体质量等均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),具有可比性。病人及其近亲

属知情并同意本次研究。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求

**1.2.1 入选标准** 符合第八版内科学中真菌性阴道炎的诊断标准<sup>[7]</sup>;无精神系统疾病;3个月内未合并盆腔手术史;未长期服用抗生素治疗。

**1.2.2 排除标准** 对本研究所用药物过敏者;合并严重慢性呼吸、循环系统疾病;因各种原因无法完成实验包含检查;长期服用雌激素类似药物者。

**1.2 方法** 对照组给予克霉唑阴道片治疗(拜耳医药保健有限公司,生产批号126328881,国药准字J20130174),每日500 mg置入阴道深处。观察组在对照组的基础上给予替勃龙(南京欧加农制药有限公司,生产批号732824912,国药准字H20051085)口服2.5毫克/天。两组病人疗程均为1个月。观察并记录病人治疗前、治疗14 d、治疗30 d血清FSH、E<sub>2</sub>水平,症状消失时间以及治疗后疗效。实验室检查:病人入院后以及治疗14 d、治疗30 d于门诊抽取清晨空腹肘前静脉血,并保存于抗凝管内,送我院检验科进行检测。血清FSH、E<sub>2</sub>水平采用放射免疫法测定。E<sub>2</sub>、FSH放免试剂盒购自天津九鼎医学生物工程有限公司(生产批号RG61702、RG11702)。其余试剂以及仪器包括免疫组化固定剂(石家庄华瑞创新生物科技开发中心,生产批号201609)。弗氏完全佐剂(美国Sigma,生产批号SLBM2183V)。台式高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂,TGL-16G型)。

**1.3 评价标准** 痊愈:症状完全消失,阴道分泌物涂片阴性;显效:症状较治疗前显著好转,阴道分泌物涂片阴性;有效:症状较治疗前好转,阴道分泌物涂片仍有霉菌,但较治疗前减少了两个“+”以上;无效:未达到上述标准。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 21.0统计学软件进行

统计, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示并进行  $t$  检验以及重复测量方差分析, 计数资料则进行  $\chi^2$  检验以及秩和检验,  $P < 0.05$  时, 差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组病人治疗前后 FSH、E<sub>2</sub> 比较** 经重复方差分析, 两组病人治疗前后 FSH 比较差异明显, 治疗后两组病人 FSH 水平呈降低趋势, 但观察组病人降低程度显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义。两组病人治疗前后 E<sub>2</sub> 比较差异明显, 治疗后两组 E<sub>2</sub> 水平呈升高趋势, 但观察组病人升高程度显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义。详见表 1。

表 1 真菌性阴道炎 130 例治疗前后 FSH、E<sub>2</sub> 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FSH/(IU/L)	E <sub>2</sub> /(pmol/L)
对照组	65		
治疗前		79.80±15.60	10.43±1.83
治疗 14 d		56.30±13.25	15.35±1.72
治疗 30 d		41.35±11.62	17.43±1.77
观察组	65		
治疗前		79.70±15.20	10.82±1.82
治疗 14 d		53.60±13.23	18.24±1.76
治疗 30 d		35.75±11.63	21.34±1.75
时间 $F, P$ 值		10.643, <0.001	11.849, <0.001
组间 $F, P$ 值		7.612, 0.012	8.482, 0.010
交互 $F, P$ 值		9.236, 0.003	9.227, 0.001

注: 1. PSH 为卵泡刺激素, E<sub>2</sub> 为雌二醇。

2.  $t_1, t_2$  表示同组 14 d, 30 d 与治疗前比较;  $t_3, t_4, t_5$  表示两组治疗前、14 d, 30 d 之间比较。对照组 FSH,  $t_1 = 12.12, t_2 = 10.12, t_3 = 1.01, t_4 = 12.78, t_5 = 12.22$ ; 观察组 FSH,  $t_1 = 11.13, t_2 = 10.18, t_3 = 1.15, t_4 = 12.15, t_5 = 12.23$ ; 对照组 E<sub>2</sub>,  $t_1 = 12.32, t_2 = 10.542, t_3 = 1.32, t_4 = 12.26, t_5 = 12.52$ ; 观察组 E<sub>2</sub>,  $t_1 = 11.84, t_2 = 10.65, t_3 = 1.02, t_4 = 12.25, t_5 = 12.62$ 。

**2.2 两组病人症状消失时间比较** 两组病人在症状消失时间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组外阴瘙痒消失、阴道黏膜充血消失、分泌物消失时间均明显少于对照组 ( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义。详见表 2。

表 2 真菌性阴道炎 130 例症状消时间比较 ( $d, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	症状消失时间		
		外阴瘙痒	阴道黏膜充血	分泌物
对照组	65	12.21±0.98	8.23±0.93	12.49±1.01
观察组	65	7.43±0.97	4.35±0.94	8.65±1.02
$t$ 值		6.533	9.136	8.292
$P$ 值		0.034	0.015	0.024

**2.3 两组病人疗效比较** 经秩和检验, 两组病人疗效比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 观察组病人总

有效率显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义。详见表 3。

表 3 真菌性阴道炎 130 例病人疗效比较

组别	例数	疗效/例				总有效率/%
		痊愈	显效	有效	无效	
对照组	65	24	22	4	15	76.92
观察组	65	44	14	3	4	93.85
$U(\chi^2)$ 值			6.422			(7.433)
$P$ 值			0.013			0.003

## 3 讨论

阴道炎是临床常见的妇科疾病, 其中以真菌性阴道炎最为常见, 念珠菌是真菌性阴道炎最主要的致病菌<sup>[8]</sup>。真菌性阴道炎的典型症状是外阴瘙痒, 且瘙痒症状时轻时重, 时发时止。近年来, 研究发现, 真菌性阴道炎迁延不愈与慢性盆腔炎的发生发展具有密切的相关性, 而两者均与不孕不育的发病率有关<sup>[9-10]</sup>。因此, 重视真菌性阴道炎的治疗显得尤为重要。目前, 真菌性阴道炎的治疗难点主要有以下几点: ①病人不遵医嘱, 由于阴道炎的治疗周期较长, 症状消失时间也是因人而异。部分病人在用药一段时间后发现症状未见明显缓解, 认为药物无效, 自行停药<sup>[11-13]</sup>。这就导致病人治疗周期无法保障, 疗效不佳。②阴道炎容易复发: 许多病人在阴道炎痊愈后出现复发的情况, 这与病人生活习惯有关。更重要的是, 阴道内环境的稳定需要机体各种激素的平衡, 部分病人绝经后雌激素水平下降, 导致阴道内环境不稳定, 免疫力下降, 最终导致阴道炎的复发<sup>[14-15]</sup>。为此, 笔者将替勃龙联合克霉唑用于阴道炎的治疗中, 望提高克霉唑的治疗效果。

本研究中, 经重复方差分析, 两组病人治疗前后 FSH 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗前两组病人 FSH 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 随着治疗的进行两组病人 FSH 水平均显著降低, 但观察组病人降低程度显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组病人治疗前后 E<sub>2</sub> 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 治疗前两组病人 E<sub>2</sub> 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 随着治疗的进行两组病人 E<sub>2</sub> 水平均显著升高, 但观察组病人升高程度显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。此结果表明, 克霉唑联合替勃龙能有效改善真菌性阴道炎病人雌激素平衡, 孙晓慧等<sup>[16-17]</sup>也在研究中得出相似结论, 这可能与 E<sub>2</sub> 的增加促进了细胞合成 DNA、RNA 和相应组织内各种不同的蛋白质有关。而 FSH 的降低也在一定程度上改善了雌激素水平的平衡, 增加了阴道内环境的稳定性。两组

病人在症状消失时间差异明显( $P < 0.05$ ), 观察组外阴瘙痒消失、阴道黏膜充血消失、分泌物消失时间均明显少于对照组( $P < 0.05$ )。此结果表明, 克霉唑联合替勃龙能有效缩短真菌性阴道炎病人症状消失时间, Czerninski 等人<sup>[18]</sup>也在研究中得出相似结论, 这可能与替勃龙有效改善阴道内壁上皮细胞糖原以及细胞外基质的合成有关, 而这有助于增加阴道内壁厚度, 增加引导内环境的稳定性。经秩和检验, 两组病人疗效比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 观察组病人总有效率显著高于对照组( $P < 0.05$ )。此结果表明, 克霉唑联合替勃龙能有效改善真菌性阴道炎病人治疗效果, Tonglairoum 等人<sup>[19]</sup>也在研究中发现, 多种药物联合不仅能有效发挥药物之间的协同作用, 而且有利于增加阴道局部免疫力, 最终有助于提高疗效。

综上所述, 克霉唑阴道片与替勃龙能有效调整真菌性阴道炎病人血清 FSH、E<sub>2</sub> 水平, 改善病人治疗效果, 值得在临床广泛推广。

### 参考文献

- [1] MOTAWI TM, SADIK NA, FAHIM SA, et al. Combination of imatinib and clotrimazole enhances cell growth inhibition in T47D breast cancer cells[J]. Chem Biol Interact, 2015, 233: 147-156.
- [2] 姚艳. 伊曲康唑胶囊联合克霉唑阴道片治疗真菌性阴道炎患者观察疗效[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9): 262-263.
- [3] 陈瑞兰. 克霉唑阴道片联合伊曲康唑在真菌性阴道炎治疗中的应用价值分析[J]. 药品评价, 2016, 13(19): 59-61.
- [4] 杨燕, 潘小莉, 杨春桃. 克霉唑阴道片与氟康唑在复发性真菌性阴道炎中的联合治疗价值分析[J]. 药品评价, 2018, 15(21): 33-35.
- [5] 张蓉蓉. 探讨克霉唑阴道片结合氟康唑治疗复发性真菌性阴道炎的治疗[J]. 海峡药学, 2016, 28(12): 166-167.
- [6] NOVAKOV MIKIĆ A, STOJIC S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 292(2): 371-376.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 124-126.
- [8] 涂静, 张世应. 替勃龙片治疗老年性阴道炎疗效的系统评价[J]. 中国药房, 2016, 27(30): 4249-4251, 4252.
- [9] 张考珍, 张爱珍, 王富海, 等. 甲硝唑联合雌激素软膏治疗老年性阴道炎的效果观察[J]. 临床医学工程, 2016, 23(4): 455-456.
- [10] GUZEL E, BUCHWALDER L, BASAR M, et al. Effects of tibolone and its metabolites on prolactin and insulin-like growth factor binding protein-1 expression in human endometrial stromal cells[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(5): 414-418.
- [11] 郭俊风. 甲硝唑联合雌激素软膏对萎缩性阴道炎患者的疗效及 E<sub>2</sub>、CRP 水平的影响[J]. 海峡药学, 2018, 30(2): 175-177.
- [12] 徐丽霞. 替勃龙片联合替硝唑治疗阴道炎的临床效果观察[J/CD]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(4): 103, 105. DOI: 10.16484/j.cnki.issn2095-8803.2017.04.060.
- [13] 郭敏, 王维. 消糜阴道泡腾片联合克霉唑治疗真菌性阴道炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3293-3297.
- [14] 史艺, 张爱华. 红核妇洁洗液治疗真菌性阴道炎的临床疗效及对患者血清炎症指标、生活质量的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(12): 2203-2206.
- [15] 李会影, 李瑞丽, 刘建璇, 等. 参绒洁阴泡沫剂对真菌性阴道炎模型兔阴道分泌物及阴道黏膜组织病理改变的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(10): 1536-1539, 封2.
- [16] 孙晓慧. 红核妇洁洗液联合克霉唑阴道片治疗真菌性阴道炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1428-1431.
- [17] 储海平. 碘伏在复发性真菌性阴道炎临床治疗中的价值探讨[J]. 安徽医药, 2012, 16(11): 1686-1687.
- [18] CZERNINSKI R, PIKOVSKY A, GATI I, et al. Comparison of the efficacy of a novel sustained release clotrimazole varnish and clotrimazole troches for the treatment of oral candidiasis[J]. Clin Oral Investig, 2015, 19(2): 467-473.
- [19] TONGLAIROUM P, NGAWHIRUNPAT T, ROJANARATA T, et al. Fabrication of a novel scaffold of clotrimazole-microemulsion-containing nanofibers using an electrospinning process for oral candidiasis applications[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2015, 126: 18-25.

(收稿日期: 2019-03-11, 修回日期: 2020-09-20)