

· 中医药 · 中西医结合 ·

柏荷护阴洗剂联合乳酸菌阴道胶囊治疗 反复发作性阴道炎

许浪萍, 潘群玉, 陈艳丹

三亚市中医院妇产科, 海南 三亚 572000

摘要: **目的** 探讨自拟柏荷护阴洗剂联合乳酸菌阴道胶囊对反复发作性阴道炎(RV)的治疗效果,及其对阴道微生态指标、免疫因子的影响。**方法** 将 2017 年 1 月至 6 月就诊的 RV 患者 100 例按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 50 例。对照组在常规治疗基础上给予乳酸菌阴道胶囊 0.25 g 阴道放置,1 次/d,持续治疗 3 周;观察组在乳酸菌阴道胶囊治疗基础上,加予自拟柏荷护阴洗剂熏洗阴道,1 次/d,持续治疗 3 周。治疗前后检测阴道微生态指标及免疫因子变化,并记录 6 个月内复发情况。**结果** 整个研究共剔除病例 5 例,其中观察组 3 例,对照组 2 例。治疗后两组阴部瘙痒、带下量多、白带色黄如脓、白带腥臭、阴道潮红充血、灼痛评分较治疗前显著下降,且观察组均低于对照组(P 均 <0.05)。治疗后两组阴道 pH 值低于治疗前,乳酸菌分布优于治疗前($P < 0.05$),但两组间比较无统计学差异($P > 0.05$);观察组菌群密集度分布优于治疗前和对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组分泌性免疫球蛋白 A(sIgA)、白介素(IL)-2 较治疗前及同期对照组升高,IL-1 β 、IL-6 较治疗前及同期对照组下降($P < 0.05$);治疗后对照组 sIgA、IL-2 较治疗前升高,IL-6 较治疗前下降($P < 0.05$),但 IL-1 β 与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 6 个月,观察组复发率为 8.51%,对照组为 25.00%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.610, P < 0.05$)。**结论** 乳酸菌阴道胶囊可促进 RV 患者阴道微生态环境的恢复,而柏荷护阴洗剂可改善临床症状及体征,提高阴道免疫功能,两者联用可降低 RV 的复发率。

关键词: 阴道炎, 反复发作性; 柏荷护阴洗剂; 乳酸菌阴道胶囊; 微环境; 免疫功能

中图分类号: R 711.31 R 271.13 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)08-1117-04

Bohe huyin lotion combined with Lacidophilin vaginal capsule in the treatment of recurrent vaginitis

XU Lang-ping, PAN Qun-yu, CHEN Yan-dan

Department of Gynaecology And Obstetrics, Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital, Sanya, Hainan 572000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Bohe Huiyin Lotion combined with lacidophilin vaginal capsule in the treatment of recurrent vaginitis (RV). **Methods** A total of 100 RV patients who received treatment from January to June 2017 were divided into control group and observation group according to random number table method ($n = 50$, each). The control group patients received Lacidophilin vaginal capsule placed in vagina one time a day for 3 weeks, and the observation group patients received control group treatment plus Bohe huiyin lotion fuming and washing pudendum one time a day for 3 week. Vaginal micro-ecological and immunological factors were detected before and after treatment, and recurrence situation within 6 months was recorded. **Results** There were 5 cases eliminated from the study, including 3 cases in observation group and 2 cases in control group. After the treatment, pudendal pruritus, profuse vaginal discharge, leucorrhea yellow like purulent, vaginal discharge odor, vaginal flush congestion and burning pain scores in both groups were significantly lower than those before the treatment, and the scores above the observation group were significant lower than those in the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the pH value was significant lower and Lactobacillus distribution was significant better than that before the treatment in both group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The distribution of bacterial density in the observation group after the treatment was better than that before treatment and in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the sIgA and IL-2 in the observation group were higher than those before the treatment and the control group ($P < 0.05$). The IL-1 β and IL-6 were significant lower than those before the treatment and the control group ($P < 0.05$). After treatment, the sIgA and IL-2 were significant higher

in the control group than before the treatment($P<0.05$),but there was no significant difference in IL-1 β between before and after the treatment($P>0.05$). Six months after treatment,the recurrence rate of the observation group was significant lower than that in control group (8.51% vs 25.00%, $\chi^2=4.610,P<0.05$). **Conclusion** Lacidophilin vaginal capsules could promote the recovery of the vaginal microecological environment of RV patients,and Bohe huyin lotion could improve the clinical symptoms and also could improve the immunologic function of the vagina. The combination of Bohe huyin lotion and Lacidophilin vaginal capsules could reduce the recurrence rate of RV.

Key words: Vaginitis, recurrent; Bohe huyin lotion; Lacidophilin vaginal capsule; Micro-environment; Immunologic function

反复发作性阴道炎(recurrent vaginitis,RV)是指经治疗好转后,1 年内发作 4 次以上者^[1]。目前 RV 以抗菌治疗为主,但由于抗菌药物的广泛使用,耐药性增加,极易复发。据统计,RV 经抗菌治疗后复发率达 45.5%^[2]。乳酸杆菌对维持阴道微生态平衡发挥重要作用,但其作用随着抗菌药物治疗次数的增多而减弱。研究发现,乳酸菌阴道胶囊可有效抑制阴道病原菌,促进阴道微环境恢复平衡,降低复发率^[3]。阴道炎在中医理论中属于“带下”、“阴痒”等范畴,主张应以清热利湿、杀虫止痒治疗为主。柏荷护阴洗剂是本院自拟的阴道中药洗剂,方中苦参、黄柏、黄芩等具有消炎、抗菌作用。本研究对 RV 患者给予柏荷护阴洗剂联合乳酸菌阴道胶囊治疗,探讨其对患者阴道微生态及免疫功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 6 月就诊的 RV 患者 100 例为研究对象。纳入标准:符合《2015 年美国疾病控制中心阴道感染诊断和治疗指南》中相关诊断标准^[4]及《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》中“阴痒”湿热下注、湿热内蕴、阴虚内热等证型标准^[5],并经阴道分泌物检查确诊;年龄 20~60 岁,有性生活史的女性。排除标准:患有免疫性疾病、正在使用免疫制剂或 3 年内有免疫接种史者;半个月内使用抗菌药物或阴道用药者;妊娠或哺乳期妇女;对本研究所使用药物过敏者。剔除标准:未按医嘱完成治疗者;资料不齐全或失去随访者。本研究经本院伦理委员会批准通过,患者均签署知情同意书。将 100 例患者按就诊时间顺序编号,按电脑产生的随机数字随机分为两组,每组 50 例,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 治疗方法 两组均根据阴道炎类型进行常规治疗,细菌性阴道炎给予甲硝唑口服 0.4 g/次,2 次/d,7 d 为 1 个疗程。滴虫性阴道炎给予甲硝唑 0.4 g 口服,2 次/d,7 d 为 1 个疗程。外阴阴道念球菌病给予氟康唑胶囊 0.15 g 口服,3 次/d,6 d 为 1 个疗程。混合感染给予甲硝唑、氟康唑口服,服用方法同上。对照组在常规治疗基础上,于月经干净或停药后 1~3 d 给予乳酸菌阴道胶囊(西安华誉制药有限公司生产,国药准字 H10980293,规格:0.25 g/枚,600 万活乳酸菌)2 枚,于晚睡前冲洗阴道后,置于阴道后穹窿,1 次/d,7 d 为 1 个疗程,持续治疗 3 个疗程。观察组给予柏荷护阴方洗剂冲洗阴道,方剂组成:苦参、黄柏各 30 g,薄荷、黄芩各 20 g,白花蛇舌草、半枝莲各 15 g,麦冬、白头翁各 15 g,大青叶、蝉蜕、防风各 10 g。将药物用纱布包好,加水 2 000 ml,大火煮沸 20 min,文火煮 15 min,取汁趁热熏洗外阴部,待温度适中后冲洗外阴及阴道,晚睡前熏洗,1 次/d,7 d 为 1 个疗程,持续治疗 3 个疗程。熏洗后加予乳酸菌阴道胶囊置于阴道,使用方法同对照组。

1.3 观察指标 治疗前、治疗 3 个疗程后参考《中药新药临床研究指导原则》^[6]进行中医证候评分,包括阴部瘙痒、带下量多、色黄如脓、气味腥臭、阴道潮红充血、灼痛,根据症状轻重分别计 0、1、2、3 分,无症状计 0 分、重度计 3 分。同时采用 pH 试纸(美国 R&D 公司生产)检测阴道 pH 值。取阴道分泌物制成涂片、染色,油镜下观察细菌排列和分布情况,同时通过显微镜对乳酸菌含量进行半定量检测,记录涂片 5~8 个高倍视野中乳酸菌含量,乳酸菌含量评价参考《妇产科学》标准^[1]。此外,采用酶联免疫吸附试验法检测阴道分泌物分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)、白介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-6,试剂为美国 R&D 公司生产。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程 (年, $\bar{x}\pm s$)	婚姻状况(例)		阴道炎类型(例)			
				已婚	未婚	细菌性 阴道炎	滴虫病	外阴阴道 念球菌病	混合 感染
观察组	50	38.43 $\pm$ 5.48	1.75 $\pm$ 0.15	32	18	11	8	10	21
对照组	50	37.69 $\pm$ 5.64	1.77 $\pm$ 0.16	34	16	8	10	13	19

记录治疗后 6 个月内复发情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验,有序资料的比较采用 Mann-Whitney U 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例剔除情况 整个研究共剔除病例 5 例,观察组 2 例未按医嘱完成治疗,1 例未定期复查失去随访而剔除;对照组 2 例未按医嘱完成治疗而剔除,其余病例均完成治疗及随访。

2.2 中医证候评分变化 治疗后两组阴部瘙痒、带下量多、白带色黄如脓、白带腥臭、阴道潮红充血、灼痛评分较治疗前显著下降,且观察组以上评分均低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 阴道微生态指标变化 治疗后两组阴道 pH 值显著低于治疗前,乳酸菌分布显著优于治疗前($P < 0.05$),但两组间比较无统计学差异($P > 0.05$);观察组菌群密集度分布优于治疗前和对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 阴道免疫因子变化 治疗后观察组 sIgA、IL-2 较治疗前及同期对照组显著升高,IL-1 β 、IL-6 较治疗前及同期对照组显著下降($P < 0.05$);治疗后对照组

sIgA、IL-2 较治疗前升高,IL-6 较治疗前下降($P < 0.05$),但 IL-1 β 与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 复发情况 治疗后 6 个月,观察组复发 4 例,复发率为 8.51%;对照组复发 12 例,复发率为 25.00%,两组复发率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.610, P < 0.05$)。

3 讨 论

在临床实践中,无论是哪种类型的阴道炎,复发率均较高。单纯抗菌药物治疗已无法抑制阴道病原菌的反复感染,而应辅以生物制剂治疗,且阴道炎治愈的概念也不再是症状、体征的消失和病原菌的杀灭,实现阴道微生态环境的平衡才是真正的治愈。

阴道在正常情况下微生物群落和局部免疫功能处于平衡状态,但受频繁性交、阴道灌洗及抗菌药物治疗的影响,阴道内的乳酸菌数量会明显减少,处于被抑制地位的病原菌得到增殖,引发阴道炎^[7]。乳酸菌阴道胶囊是一种活肠球菌制剂,其可分解阴道黏膜上皮细胞的糖类产生乳酸,调节阴道 pH 值,恢复阴道自净功能;同时可分解产生溶菌酶、过氧化氢、细菌素等抑制或杀灭病原菌^[8]。孔林等^[9] 研究报道,乳酸菌阴道胶囊可降低 3 种不同类型阴道炎患者阴道 pH 值,阴道菌群密集度 1 级、2 级比例达 84 %。

表 2 治疗前、后两组中医证候评分变化比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	阴部瘙痒	带下量多	白带色黄如脓	白带腥臭	阴道潮红充血	灼痛
观察组($n=47$)	治疗前	2.68 $\pm$ 0.43	2.48 $\pm$ 0.41	1.61 $\pm$ 0.15	2.44 $\pm$ 0.60	1.60 $\pm$ 0.18	2.27 $\pm$ 0.48
	治疗后	1.39 $\pm$ 0.19 * $\blacktriangle$	2.33 $\pm$ 0.12 * $\blacktriangle$	0.25 $\pm$ 0.18 * $\blacktriangle$	1.20 $\pm$ 0.52 * $\blacktriangle$	0.32 $\pm$ 0.13 * $\blacktriangle$	1.12 $\pm$ 0.39 * $\blacktriangle$
对照组($n=48$)	治疗前	2.63 $\pm$ 0.46	2.52 $\pm$ 0.42	1.58 $\pm$ 0.16	2.42 $\pm$ 0.56	1.64 $\pm$ 0.17	2.24 $\pm$ 0.42
	治疗后	1.52 $\pm$ 0.18 *	2.43 $\pm$ 0.31 *	0.38 $\pm$ 0.15 *	1.36 $\pm$ 0.50 *	1.04 $\pm$ 0.19 *	1.29 $\pm$ 0.40 *

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

表 3 治疗前后两组阴道微生态指标比较 例(%)

组别	时间	阴道 pH 值 ($\bar{x} \pm s$)	乳酸菌分布				菌群密集度分布			
			+	++	+++	++++	1 级	2 级	3 级	4 级
观察组($n=47$)	治疗前	5.45 $\pm$ 0.04	19(40.43)	20(42.55)	5(10.64)	3(6.38)	4(8.51)	6(12.77)	21(44.68)	16(34.04)
	治疗后	5.16 $\pm$ 0.03	5(10.64)	8(17.02)	20(42.55)	14(29.79)	12(25.53)	21(44.68)	11(23.41)	3(6.38)
P 值		<0.05	<0.05				<0.05			
对照组($n=48$)	治疗前	5.43 $\pm$ 0.05	18(37.50)	20(41.66)	5(10.42)	5(10.42)	5(10.42)	6(12.50)	19(39.58)	18(37.50)
	治疗后	5.18 $\pm$ 0.04	5(10.42)	10(20.83)	21(43.75)	12(25.00)	4(8.33)	12(25.00)	24(50.00)	8(16.67)
P 值		<0.05	<0.05				>0.05			

注:观察组与对照组治疗后菌群密集度分布比较, $P < 0.05$ 。

表 4 治疗前、后两组阴道免疫因子变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	sIgA (g/L)	IL-1 β (U/L)	IL-2 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
观察组($n=47$)	治疗前	0.24 $\pm$ 0.05	125.33 $\pm$ 17.54	203.43 $\pm$ 37.23	4.54 $\pm$ 1.03
	治疗后	1.37 $\pm$ 0.22 * $\blacktriangle$	80.54 $\pm$ 6.78 * $\blacktriangle$	421.36 $\pm$ 48.97 * $\blacktriangle$	2.38 $\pm$ 0.79 * $\blacktriangle$
对照组($n=48$)	治疗前	0.26 $\pm$ 0.06	123.46 $\pm$ 10.45	205.12 $\pm$ 35.49	4.49 $\pm$ 1.11
	治疗后	0.69 $\pm$ 0.08 *	120.78 $\pm$ 9.65	302.14 $\pm$ 40.27 *	3.78 $\pm$ 0.95 *

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

自蓉^[10]研究报道,对老年阴道炎患者给予乳酸菌阴道胶囊治疗后,患者阴道乳酸杆菌阳性率达 97.92%,且阴道炎复发率明显降低。本研究中,两组在常规治疗后均给予乳酸菌阴道胶囊治疗,治疗后两组阴道 pH 值低于治疗前和对照组,乳酸菌分布、菌群密集度分布均优于治疗前和对照组,与孔林^[9]、自蓉等^[10]报道基本相符,证实乳酸菌阴道胶囊可改善 RV 患者阴道微生态环境。

中医理论认为 RV 的病机在于虫蚀、阴虚、湿热等。《诸病源候论·妇人杂病诸候》曰:“妇人阴痒,是虫蚀所为。”《沈氏女科辑要笺证》曰:“必其人真阴素虚,清气下陷而稍加湿热。”《校注妇人良方》曰:“妇人阴肿痒痛,内热倦怠,……湿热所致。”因此治疗应以清热利湿、杀虫止痒为主。柏荷护阴洗剂由苦参、黄柏、薄荷、黄芩、白花蛇舌草等 11 味中药组成,方中苦参、白花蛇舌草具有清热解毒、燥湿止痒之功效;黄柏清热燥湿、除下焦之毒;黄芩活血化瘀、止血生肌;薄荷善清肺热、消炎镇痛;麦冬养阴生津、清热解毒;蝉蜕、防风疏风散热、祛湿止痒;半枝莲活血化瘀、消肿止痛;白头翁、大青叶清热凉血、燥湿杀虫。诸药共奏清热利湿、杀虫止痒。张英忠^[11]自拟的清热化湿方中加有苦参、黄柏、白花蛇舌草等药物,治疗后患者外阴瘙痒、白带异常、阴道灼痛等中医证候评分显著低于对照组,且复发率低于对照组。陈静等^[12]在自拟的阴洗方中加有苦参、黄柏等药物,患者复发率比对照组下降 5%。本研究中,治疗后观察组阴部瘙痒、带下量多、白带色黄如脓、白带腥臭、灼痛评分低于对照组,且观察组复发率低于对照组,笔者认为这与柏荷护阴洗剂中苦参、黄柏、黄芩等发挥的杀虫止痒、清热利湿等功效有关。

阴道免疫功能下降对阴道炎的发生及发展有重要影响。研究发现,在抗假丝酵母菌、白色念球菌机制中,Th1 介导的免疫反应及 Th2 细胞产生的细胞因子对真菌的吞噬作用是机体抗假丝酵母菌、白色念球菌感染的首要防御机制^[13]。Vujic 等^[14]研究发现,Th1 细胞产生的 IL-2 可增强自然杀伤细胞的杀伤作用,促使 β 细胞产生 sIgA 等,发挥抗病原微生物活性。而 Th2 细胞产生的 IL-1 β 、IL-6 等可抑制 Th1 细胞介导的噬菌作用,增加最真菌的易感性。本研究中,治疗后观察组 sIgA、IL-2 较治疗前及同期对照组显著升高,IL-1 β 、IL-6 较治疗前及同期对照组下降。临床尚无柏荷护阴洗剂中药物与阴道 sIgA、IL-1 β 、

IL-2、IL-6 等免疫因子相关性的研究。但现代药理学研究表明,苦参、黄柏、黄芩、柴胡、白头翁、大青叶等均具有一定的消炎抗菌作用^[15]。由此提示,柏荷护阴洗剂有助于改善阴道免疫功能,这可能也是观察组菌群密集度分布优于对照组的主要原因。

综上所述,乳酸菌阴道胶囊可促进 RV 患者阴道微生态环境的恢复,而柏荷护阴洗剂可改善临床症状及体征,并具有一定的杀菌作用,这可能与柏荷护阴洗剂可改善阴道免疫功能有关。

参考文献

[1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:1-488.

[2] 孙宜梅. 维持阴道 PH 值在预防阴道炎反复发作中的作用[J]. 中国实用医药,2012,7(29):139.

[3] Otsuki K, Imai N. Effects of lactoferrin in 6 patients with refractory bacterial vaginosis [J]. Biochimie et biologie cellulaire, 2017, 95(1):31-33.

[4] 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.

[5] 中华中医药学会发布. 中医内科常见病诊疗指南:中医病证部分[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:1-151.

[6] 郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则:试行[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.

[7] 朱莉莉,周乔芳. 复发性念珠菌性阴道炎易感因素分析[J]. 中国医刊,2014,49(5):84-86.

[8] Bertuccini L, Russo R, Iosi F, et al. Effects of Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus acidophilus on bacterial vaginal pathogens [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2017, 30(2):163-167.

[9] 孔林,隋龙,王玲君,等. 乳酸菌对阴道炎患者阴道微环境的调节作用[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(22):5195-5198.

[10] 自蓉. 雌三醇软膏与乳酸菌阴道胶囊对老年性阴道炎患者阴道微生态的影响[J]. 中国妇幼保健,2016,31(21):4566-4568.

[11] 张英忠. 清热化湿方配合西药治疗阴道炎及对降低复发率的影响[J]. 陕西中医,2016,37(2):189-191.

[12] 陈静,束兰娣,沈明洁,等. 阴洗方治疗湿热下注型阴道炎临床观察[J]. 上海中医药杂志,2013,47(6):76-78.

[13] Mensforth S, Goodall L. In response to 'Successful treatment of refractory Trichomonas vaginalis infection using intravenous metronidazole' by Hawkins et al[J]. Int J STD AIDS, 2016, 27(8):702-703.

[14] Vujic G, Jajac Knez A, Despot Stefanovic V, et al. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 168(1):75-79.

[15] 陈长勋. 中药药理学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2012.