

甲硝唑凝胶联合益生菌 治疗孕早期细菌性阴道炎的疗效及对妊娠结局的影响

蓝丽萍¹, 廖世雄¹, 刘小慧²

惠州市中心人民医院药学部¹、产科², 广东 惠州 516001

【摘要】 目的 探讨甲硝唑凝胶联合益生菌治疗孕早期细菌性阴道炎的疗效及对妊娠结局的影响。方法 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 12 月惠州市中心人民医院收治的 130 例孕早期合并细菌性阴道炎患者的临床资料。根据治疗方案的不同,将 55 例益生菌治疗者纳入益生菌组,75 例甲硝唑凝胶联合益生菌治疗者纳入联合治疗组,比较两组患者治疗前后阴道 pH 值、阴道分泌物 Nugent 评分以及阴道灌洗液白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-8 (IL-8) 水平,比较治疗效果及妊娠结局情况。结果 两组患者治疗前的阴道 pH 值、阴道分泌物 Nugent 评分、阴道灌洗液 IL-6 和 IL-8 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的阴道 pH 值及阴道分泌物 Nugent 评分明显低于治疗前,且联合治疗组患者的上述指标分别为 3.92 ± 0.19 、 (3.89 ± 0.21) 分,明显低于益生菌组的 4.29 ± 0.28 、 (4.46 ± 0.35) 分,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者的阴道灌洗液 IL-6、IL-8 水平明显低于治疗前,且联合治疗组患者的上述指标分别为 (5.33 ± 0.84) pg/mL、 (1.23 ± 0.28) pg/mL,明显低于益生菌组的 (10.02 ± 1.89) pg/mL、 (2.87 ± 0.46) pg/mL,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组患者的治疗总有效率为 97.33%,明显高于益生菌组的 85.45%,差异有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组患者的不良妊娠结局发生率为 10.67%,明显低于益生菌组的 23.64%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 甲硝唑凝胶联合益生菌制剂治疗孕早期细菌性阴道炎能够有效改善患者阴道微生态环境和炎症反应,降低不良妊娠发生风险,疗效确切,值得临床推广应用。

【关键词】 细菌性阴道炎;妊娠早期;甲硝唑凝胶;益生菌;疗效;妊娠结局

【中图分类号】 R711.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)05-0581-04

Effect of metronidazole gel combined with probiotics in the treatment of bacterial vaginitis in early pregnancy and its effect on pregnancy outcome. LAN Li-ping¹, LIAO Shi-xiong¹, LIU Xiao-hui². Department of Pharmacy¹, Department of Obstetrics², Huizhou Central People's Hospital, Huizhou 516001, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of metronidazole gel combined with probiotics in the treatment of bacterial vaginitis in early pregnancy and its effect on pregnancy outcome. **Methods** The clinical data of 130 patients with bacterial vaginitis in early pregnancy treated in Huizhou Central People's Hospital from January 2018 to December 2019 were analyzed retrospectively. According to the different treatment regimens, 55 probiotics treated with probiotics were included in the probiotics group, and 75 patients treated with metronidazole gel combined with probiotics

基金项目:广东省惠州市科技专项项目(编号:2021WC0106379)

通讯作者:蓝丽萍, E-mail: 652688525@qq.com

sion transforaminal/posterior lumbar interbody fusion [J]. Spine J, 2021, 21(6): 963-971.

[9] 郑剑南, 彭锐, 周晓红, 等. 通督舒筋汤加减配合理筋手法治疗退行性腰椎管狭窄[J]. 中国骨伤, 2020, 33(1): 38-42.

[10] 随家宁, 李芳婵, 郭勇秀, 等. 肉苁蓉化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 201(1): 197-202.

[11] 王燕, 郑咏之, 姚成增, 等. 山茱萸历代用药剂量考[J]. 中成药, 2020, 42(3): 260-262.

[12] 刘晶晶, 许晓爽, 赵婧, 等. 独活续断汤辅助治疗老年腰椎间盘突出症疗效及对患者血清代谢组学的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(1): 76-78.

[13] 杨建波, 蔡伟, 李明华, 等. 细柱五加的化学成分及药理活性研究概述[J]. 中国现代中药, 2020, 22(4): 184-194.

[14] 吕彬, 谭旺晓, 刘潇, 等. 补骨脂“雷炮制法”减毒的科学内涵[J]. 天津中医药, 2020, 37(9): 22-29.

[15] LIU BA, SHI J, LI Z, et al. Study on Neuroendocrine-immune function of cistanche deserticola and its rice wine steaming products in glucocorticoid-induced rat model [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 5321976.

[16] DAI WR, SUN Y, ZHONG GQ. A Network pharmacology approach to estimate the active ingredients and potential targets of cuscuteae semen in the treatment of osteoporosis [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e920485.

[17] XING YY, WANG JY, WANG K, et al. Inhibition of rheumatoid arthritis using bark, leaf, and male flower extracts of eucommia ulmoides [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3260278.

[18] 吴浩然, 王新苗, 方心怡, 等. 补骨脂、骨碎补、杜仲治疗原发性骨质疏松症腰痛经验-全小林三味小方撷萃[J]. 吉林中医药, 2020, 40(3): 299-301.

(收稿日期:2021-03-27)

were included in the combined treatment group. The changes of vaginal pH value, Nugent score of vaginal secretion, and the levels of IL-6 and IL-8 in vaginal lavage fluid were compared between the two groups before and after treatment. The therapeutic effect and pregnancy outcome of the two groups were compared. **Results** There was no significant difference between the two groups in vaginal pH value, Nugent score of vaginal secretion, and the levels of IL-6 and IL-8 in vaginal lavage fluid before treatment ($P>0.05$). After treatment, the vaginal pH value and Nugent score of vaginal secretion in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the above indexes in the combined treatment group were 3.92 ± 0.19 and (3.89 ± 0.21) points, respectively, which were significantly lower than 4.29 ± 0.28 and (4.46 ± 0.35) points in the probiotic group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and IL-8 in vaginal lavage fluid in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the above indexes in the combined treatment group were (5.33 ± 0.84) pg/mL and (1.23 ± 0.28) pg/mL, respectively, which were significantly lower than (10.02 ± 1.89) pg/mL and (2.87 ± 0.46) pg/mL in the probiotic group ($P<0.05$). The total effective rate of the combined treatment group was 97.33%, which was significantly higher than 85.45% in the probiotic group ($P<0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in the combined treatment group was 10.67%, which was significantly lower than 23.64% in the probiotic group ($P<0.05$). **Conclusion** Metronidazole gel combined with probiotics is effective in the treatment of bacterial vaginitis in early pregnancy, which can effectively improve the vaginal microecological environment and inflammatory response of patients, thus reducing the risk of adverse pregnancy, with definite curative effect. It is worthy of clinical promotion and application.

【Key words】 Bacterial vaginitis; Early pregnancy; Metronidazole gel; Probiotics; Clinical effect; Pregnancy outcomes

细菌性阴道炎是由于阴道内菌群微生态失衡导致的混合感染,是妇科常见局部炎症性疾病,临床可见外阴瘙痒、阴道分泌物异常等症状^[1]。妊娠期女性因机体激素水平升高、自身免疫下降等因素,更容易发生阴道微生态环境失衡,极大增加妊娠期女性细菌性阴道炎的发生风险^[2]。相关研究表明,妊娠期合并细菌性阴道炎与胎膜早破、宫内感染、早产等不良妊娠结局密切相关^[3]。对于妊娠期合并细菌性阴道炎而言,及早发现并采取干预措施显得尤为重要。目前,临床上治疗妊娠期细菌性阴道炎多以局部用药为主,以期降低药物对胎儿的影响^[4]。本研究分析了甲硝唑凝胶联合益生菌治疗孕早期细菌性阴道炎的疗效及妊娠结局,旨在为妊娠期合并细菌性阴道炎的临床诊疗提供参考,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 12 月惠州市中心人民医院收治的 130 例孕早期合并细菌性阴道炎患者的临床资料。纳入标准:①符合谢幸等主编《妇产科学》(8 版)中关于细菌性阴道炎的诊断标准^[5];②确诊孕周 ≤ 18 周,单胎自然妊娠;③确诊后未接受其他治疗;④既往无阴道炎或相关感染史等。排除标准:①合并严重肝、肾、心、肺等重要脏器功能不全,恶性肿瘤,代谢性疾病等;②妊娠高血压、妊娠糖尿病等合并症者;③确诊后采取其他治疗者;④对本研究所用药物过敏者。根据治疗方案不同将 55 例益生菌治疗者纳入益生菌组,75 例甲硝唑凝胶联合益生菌治疗者纳入联合治疗组。益生菌组患者年龄 22~37 岁,平均 (30.28 ± 3.11) 岁;确诊孕周 12~18 周,平均 (15.34 ± 2.26) 周;产次 1~3 次,平均 (1.18 ± 0.25) 次。联合治疗组患者年龄 23~38 岁,平均 (31.03 ± 3.23) 岁;确

诊孕周 12~18 周,平均 (15.46 ± 2.31) 周;产次 1~3 次,平均 (1.21 ± 0.27) 次。两组患者的年龄、孕周、孕次等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 两组患者均于用药前先采用生理盐水清洗外阴,益生菌组将益生菌制剂(益盟妇宝,香港益盟生物科技有限公司)置入阴道深部,1 次/d。联合治疗组白天使用益生菌制剂,将其置入阴道深部,1 次/d,睡前将甲硝唑凝胶(山东方明药业集团股份有限公司,国药准字 H20057598)置入阴道深部,1 次/d,两组患者均连续用药 7 d。

1.3 观察指标与评价方法 (1)阴道 pH 值和阴道分泌物 Nugent 评分:两组患者在治疗前 1 d 和治疗结束后 1 d 测定阴道 pH 值,正常参考范围 3.8~4.2;同时取阴道分泌物进行检测,采用如下标准^[6]进行 Nugent 评分,100 倍油镜视野下乳杆菌数 >30 ,无其他杂菌,Nugent 评分为 0 分;乳杆菌数 >30 ,伴有极少量杂菌,Nugent 评分为 1 分;乳杆菌数 >30 ,伴有少量杂菌,Nugent 评分为 2 分;乳杆菌数 <30 ,伴有少量杂菌,Nugent 评分为 3 分;革兰染色阳性球菌为主,Nugent 评分为 4 分;少量乳杆菌及其他杂菌,Nugent 评分为 5 分;少量乳杆菌和大多数革兰染色阴性杆菌,Nugent 评分为 6 分;多数革兰染色阳性球菌、革兰染色阴性杆菌、白细胞及 5~6 个乳杆菌,Nugent 评分为 7 分;无乳杆菌,大量革兰染色阴性杆菌,Nugent 评分为 8 分。Nugent 评分分值越高则阴道细菌感染程度越高。(2)阴道灌洗液炎症因子水平:分别在两组患者治疗前 1 d 和治疗结束后 1 d 收集阴道灌洗液,常规离心处理后取上清液,采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-8 (IL-8) 水平,所用试剂盒均购自上海

康朗生物科技有限公司,严格按照试剂盒使用说明书进行操作。(3)治疗效果:疗效评价标准^[7],治愈,阴道pH值在3.8~4.2,病原体检测呈阴性,临床正常完全消失,Nugent评分<3分;好转,阴道pH值接近3.8~4.2,病原体检测呈阴性,临床症状减轻,Nugent评分4~5分;无效,阴道pH值<3.8或>4.2,病原体检测呈阳性,临床症状未见改善,Nugent评分>5分;治疗有效率=[(治愈例数+好转例数)/总例数]×100%。(4)妊娠结局情况:追踪两组患者妊娠结局,比较两组患者早产、胎膜早破、宫内感染、新生儿感染、产褥期感染以及胎儿畸形等不良妊娠结局发生率。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的阴道pH值及阴道分泌物Nugent评分比较 两组患者治疗前阴道pH值及阴道分泌物Nugent评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者的阴道pH值及阴道分泌物Nugent评分均明显低于治疗前,且联合治疗组患者明显低于益生菌组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后的阴道灌洗液炎症因子水平比较 两组患者治疗前的阴道灌洗液IL-6、IL-8水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的阴道灌洗液IL-6、IL-8水平明显低于治疗前,且联合治疗组患者明显低于益生菌组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表4 两组患者的妊娠结局比较(例)

组别	例数	早产	胎膜早破	宫内感染	新生儿感染	产褥期感染	总发生率(%)
益生菌组	55	2	3	3	2	3	23.64
联合治疗组	75	1	2	2	1	2	10.67

3 讨论

女性阴道内往往存在多种需氧和厌氧菌及其他微生物的共生,彼此间相互依存、相互制约,从而形成相对稳定的阴道微生态环境。乳杆菌在健康的阴道微生态环境中是最主要的优势菌,通过维持阴道酸碱平衡、抑制内源性或外源性致病菌而保障阴道不受致病菌感染^[8]。处于妊娠期女性由于机体免疫力下降,体内激素水平持续升高,阴道黏膜充血水肿等因素使得阴道致病菌易感风险增加,因而妊娠合并细菌性阴道炎的发病率较高^[9]。既往研究表明,妊娠合并细菌性阴道炎不仅影响孕母身心健康及生活质量,而且致病菌通过上行感染还可造成胎膜早破、宫内感染、早产等不良妊娠结局^[10]。因此关注妊娠期细菌性阴道炎的临床诊疗对围产期保健具有重要意义。

表1 两组患者治疗前后的阴道pH值及阴道分泌物Nugent评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	阴道pH值		阴道分泌物Nugent评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
益生菌组	55	4.65±0.42	4.29±0.28 ^a	7.82±0.77	4.46±0.35 ^a
联合治疗组	75	4.69±0.43	3.92±0.19 ^a	7.77±0.74	3.89±0.21 ^a
t 值		0.531	8.473	0.372	10.743
P 值		0.298	0.001	0.355	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表2 两组患者治疗前后的阴道灌洗液炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

组别	例数	IL-6		IL-8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
益生菌组	55	21.32±3.18	10.02±1.89 ^a	9.24±1.33	2.87±0.46 ^a
联合治疗组	75	22.01±3.21	5.33±0.84 ^a	9.31±1.35	1.23±0.28 ^a
t 值		1.217	17.200	0.295	23.446
P 值		0.113	0.001	0.384	0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者的治疗效果比较 联合治疗组患者的治疗总有效率为97.33%,明显高于益生菌组的85.45%,差异有统计学意义($\chi^2=4.744$, $P=0.029<0.05$),见表3。

表3 两组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效(%)
益生菌组	55	32	15	8	85.45
联合治疗组	75	51	22	2	97.33

2.4 两组患者的妊娠结局比较 两组患者均无胎儿畸形情况出现,且联合治疗组患者的不良妊娠结局总发生率为10.67%,明显低于益生菌组的23.64%,差异有统计学意义($\chi^2=3.941$, $P=0.047<0.05$),见表4。

相比于非妊娠期细菌性阴道炎的临床治疗手段,妊娠合并细菌性阴道炎的用药必须科学权衡对胎儿及孕母的危害和治疗效果^[11]。此外,既往研究认为单一药物治疗细菌性阴道炎往往易产生耐药性,因此推荐联合用药以发挥优势互补的治疗效果^[12]。甲硝唑凝胶是临床上治疗细菌性阴道炎的常用药物,该药具有抗菌谱广、疗效确切等优势。不过有研究认为孕早期使用甲硝唑治疗细菌性阴道炎具有复发率高、易造成继发性需氧菌感染等不足,而且大量使用甲硝唑还存在早产、胎儿畸形等风险^[13]。近年来,益生菌制剂治疗细菌性阴道炎得到广泛应用,使用益生菌制剂补充乳杆菌而抑制致病菌增殖,重建阴道微生态环境而达到治疗细菌性阴道炎的目的。然而有研究报道,单一使用益生菌制剂治疗细菌性阴道炎并无法获取确切疗

效^[14]。本研究通过采用甲硝唑凝胶联合益生菌制剂治疗孕早期细菌性阴道炎,结果显示两组患者治疗前阴道 pH 值及阴道分泌物 Nugent 评分差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者阴道 pH 值及阴道分泌物 Nugent 评分均显著低于治疗前,且联合治疗组患者明显低于益生菌组,差异有统计学意义($P<0.05$)。上述结果反映出单一益生菌或甲硝唑凝胶联合益生菌均能有效改善孕早期细菌性阴道炎患者阴道 pH 值及阴道分泌物 Nugent 评分,但是甲硝唑凝胶联合益生菌对患者阴道 pH 值和阴道分泌物 Nugent 评分的改善程度更加明显。此外联合治疗组治疗总有效率为 97.33%,明显高于益生菌组的 85.45%,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示联合治疗组临床疗效更加确切。分析认为,甲硝唑凝胶联合益生菌制剂治疗孕早期细菌性阴道炎,能够充分发挥甲硝唑凝胶抗菌谱广之效,快速抑制阴道致病菌增殖^[15];益生菌制剂的使用则补充乳杆菌等菌群种类与数量,加速阴道微生态环境重建,从而利于该病的临床治疗。相关研究表明,细菌性阴道炎往往伴发严重的周身炎症表现^[16]。本研究通过对两组患者治疗前后阴道灌洗液中炎症因子水平的比较,发现治疗后两组患者阴道灌洗液 IL-6、IL-8 水平均明显低于治疗前,且联合治疗组患者明显低于益生菌组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示联合治疗组对降低患者阴道炎症因子及炎症反应程度均有积极效果。通过比较两组患者妊娠结局,结果显示联合治疗组不良妊娠结局发生率为 10.67%,明显低于益生菌组的 23.64%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。表明甲硝唑凝胶联合益生菌制剂治疗孕早期细菌性阴道炎能够显著降低不良妊娠结局的发生风险,改善母婴妊娠结局。分析认为,甲硝唑凝胶联合益生菌制剂能够迅速改善阴道微生态环境失衡,降低细菌性阴道炎对妊娠中孕母及胎儿的影响,从而有利于降低不良妊娠结局发生风险。不过本研究仍有部分患者治疗无效,分析其原因可能与感染较重以及对甲硝唑耐药有关,临床上对于这部分患者可以再次治疗或者应用其他药物治疗,如可以选择局部应用制霉菌素等方法。

综上所述,甲硝唑凝胶联合益生菌制剂治疗孕早期细菌性阴道炎疗效确切,能够有效改善患者阴道微

生态环境和抑制炎症反应,从而降低不良妊娠发生风险,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 王瑛,邓志敏,陆丽,等. 乳酸杆菌活菌制剂联合甲硝唑对细菌性阴道炎患者阴道微环境的影响观察[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(5): 126-127.
- [2] 樊尚荣. 妊娠期阴道炎的诊治难点[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(10): 730-732.
- [3] 丁燕玲. 阴道微生态失调与早产相关性研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(9): 1114-1116.
- [4] VIEIRA-BAPTISTA P, LIMA-SILVA J, PINTO C, et al. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(4): 657-664.
- [5] BAERY N, NEJAD AG, AMIN M, et al. Effect of vaginal suppository on bacterial vaginitis based on Persian medicine (Iranian traditional medicine): a randomised double blind clinical study [J]. J Obstet Gynaecol, 2018, 38(8): 1110-1114.
- [6] PARAZZI NI, FAB IO, CIAN CI, et al. Observational prospective clinical study on lactobacillus plantarum in women with bacterial vaginosis/aerobic vaginitis [J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2016, 50(Suppl.2): 214.
- [7] 于芝颖,文睿婷,黄琳,等. 序贯微生态制剂阴道胶囊治疗细菌性阴道炎疗效及不良反应的 Meta 分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(12): 1429-1436.
- [8] 李丹,王世. 不同年龄段女性妊娠早期阴道微生态状况分析[J]. 中国医刊, 2020, 55(9): 1005-1007.
- [9] ARMSTRONG E, WEISZ V. Diagnostic and treatment strategies for vaginitis: a literature review [J]. J Dr Nurs Pract, 2016, 9(1): 139-144.
- [10] BAGNALL P, RIZZOLO D. Bacterial vaginosis: A practical review [J]. JAAPA, 2017, 30(12): 15-22.
- [11] JONES A. Bacterial vaginosis: a review of treatment, recurrence, and disparities [J]. Journal for Nurse Practitioners, 2019, 15(6): 420-423.
- [12] 李春霞,谢志虹,徐文艳,等. 黄柏联合益生菌对妊娠 37 周后细菌性阴道炎孕妇不良妊娠结局的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(10): 1521-1524.
- [13] 杨心茹,罗伟,邢丽枝,等. 妊娠期念珠菌性阴道炎与不良妊娠结局关系的研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2019, 14(5): 313-315.
- [14] 张丽芳. 孕早期甲硝唑凝胶治疗对细菌性阴道炎孕妇妊娠结局的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(14): 2396-2398.
- [15] 汪洁,张聪颖,刘晓芳. 妊娠期女性生殖系统感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(1): 101-103.
- [16] 王伟红,张涛红,余慧,等. 妊娠期阴道感染性疾病与微生态异常的治疗进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(11): 9-12.

(收稿日期:2021-07-27)