

· 临床研究 ·

壳聚糖宫颈抗菌膜联合多西环素治疗非淋菌性宫颈炎的疗效分析*

何叶, 曾定元[△]

(广西医科大学第四附属医院妇产科, 广西柳州 545005)

摘要:目的 探讨壳聚糖宫颈抗菌膜治疗持续性宫颈炎的疗效。方法 147 例非淋菌性宫颈炎患者采用口服多西环素连续治疗 14 d 停药, 观察 6 周后复查病原体转阴性仍表现持续性宫颈炎的 70 例患者, 随机分为治疗组和对照组, 各 35 例, 其中治疗组予壳聚糖宫颈抗菌膜治疗, 每周 1 次, 连用 8 周, 对照组仅随访观察, 10 周后评估转归结果。结果 (1) 非淋菌性宫颈炎在接受多西环素治疗后, 有 47.62% 患者病原体检测阴性但表现为持续性宫颈炎。(2) 持续性宫颈炎观察组痊愈 10 例、显效 14 例、有效 9 例、无效 2 例, 总有效率 94.29%; 而对照组痊愈、显效、有效和无效例数分别为 0、0、2 和 33 例, 总有效率 5.71%。(3) 壳聚糖宫颈抗菌膜治疗过程未发现明显不良反应。结论 壳聚糖宫颈抗菌膜治疗持续性宫颈炎是一种安全、有效的新治疗方法。

关键词: 聚糖宫颈抗菌膜; 非淋菌性宫颈炎; 持续性宫颈炎

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.06.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)06-0622-02

Therapeutic effect of chitosan cervical antibacterial membrane combined with doxycycline for nongonococcal cervicitis*

He Ye, Zeng Dingyuan[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545005, China)

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of chitosan cervical antibacterial membrane combined with doxycycline for persistent cervicitis. **Methods** 147 cases of nongonococcal cervicitis were treated with oral doxycycline for 14 consecutive days. After 6 weeks, 70 cases showed no evidence in pathogen detecting for nongonococcal cervicitis. But all the 70 cases still had clinical manifestation of nongonococcal cervicitis. They were divided into observing group and control group (n=35). Patients in observing group were treated chitosan cervical antibacterial membrane, once a week for 8 weeks. **Results** 47.62% of patients with nongonococcal cervicitis showed no evidence in pathogen detecting after treatment of oral doxycycline. Total effective power was 94.29% for observing group as well as 5.71% for control group. There was no obvious adverse reaction for using of chitosan cervical antibacterial membrane. **Conclusion** Chitosan cervical antibacterial membrane is safety and effective for treating persistent cervicitis.

Key words: chitosan cervical antibacterial membrane; nongonococcal cervicitis; persistent cervicitis

非淋菌性宫颈炎是妇科门诊常见的感染性疾病, 单纯采用抗感染药物治疗, 痊愈率波动于 36.4%~81.4%^[1-3], 无论经验用药还是针对药敏试验结果选择药物治疗后, 部分患者病原学转阴后但临床症状和体征不能完全消除。如何消除药物治疗后病原学转阴患者的临床症状和体征是一个值得关注的临床问题。针对这一问题本院采用壳聚糖宫颈抗菌膜联合多西环素治疗非淋菌性宫颈炎取得满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 8 月至 2012 年 4 月在广西医科大学第四附属医院妇科门诊接受口服多西环素治疗的非淋菌性宫颈炎患者 147 例, 选择其中经治疗后病原体转阴性但仍具有一定临床症状体征的持续性宫颈炎患者 70 例作为研究对象。患者年龄 17~50 岁, 平均 (36.8±8.7) 岁, 有性生活史, 非孕妇、哺乳期妇女。将 70 例患者分成对照组和治疗组, 各 35 例, 两组患者在年龄、病程长短、症状表现及宫颈糜烂面积等方面进行比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。血常规、肝肾功能、血糖均正常, 宫颈细胞学检查排除癌及癌前病变。

1.2 药物 壳聚糖宫颈抗菌膜 (商品名: 西欧斯, 浙江三创生物科技有限公司生产, 型号 B 型, 规格 M)。多西环素胶丸 (上海信谊延安药业有限公司生产, 100 毫克/粒)。

1.3 方法

1.3.1 147 例患者用药前均取宫颈管拭子分泌物做支原体培养及化学试剂法快速检测衣原体均证实为病原体阳性, 予多西环素 100 mg, 口服, 2 次/天, 连服 14 d, 停药 6 周后复查, 记录临床症状及体征变化, 并再次取宫颈管分泌物复查衣原体和支原体。选择其中病原体转阴性但仍表现为持续性宫颈炎的患者 70 例作为研究对象。所有研究对象均有不同程度的宫颈糜烂表现, 伴或不伴白带增多、接触性阴道出血、下腹隐胀痛等表现。

1.3.2 分组及干预 70 例患者按随机数字法分组, 其中观察组和对照组各 35 例。观察组: 壳聚糖宫颈抗菌膜在停口服药复查病原体转阴性后开始应用, 避开月经期。暴露宫颈, 干棉球擦净宫颈表面及阴道的分泌物, 通过专用夹持器将抗菌膜贴在宫颈管及宫颈表面, 按压 10 余秒待抗菌膜与宫颈表面粘合, 再放置带线纱球一只固定抗菌膜, 24 h 后由患者自行取出纱球。每周 1 次, 连用 8 周, 停药 2 周复查评估。对照组: 不用药仅随访观察, 10 周后评估转归结果。两组治疗期间禁止性生活及盆浴。

1.4 疗效判断

1.4.1 非淋菌性宫颈炎药物治疗后疗效判定 依据患者自觉症状、体征及病原体检测结果综合判断。痊愈: 临床症状体征

消失且病原体检测阴性; 显效: 病原体检测阴性但仍伴有不同程度的临床症状体征; 有效: 临床症状体征减轻但病原体检测阳性; 无效: 临床症状体征无变化或加重, 病原体检测阳性^[3], 总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.4.2 药物治疗后显效患者接受壳聚糖宫颈抗菌膜治疗疗效判定 主要依据宫颈糜烂面缩小程度及临床症状综合判断。痊愈: 临床症状消失, 宫颈糜烂面消失, 宫颈变光滑; 有效: 宫颈糜烂占宫颈总面积的 1/3 以下, 伴有不同程度的临床症状; 无效: 临床症状和宫颈糜烂无变化。总有效率 = (痊愈例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.5 统计学处理 统计分析应用 SPSS16.0 软件包进行数据处理, 计数资料用率表示, 应用非参数检验法进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 多西环素对治疗非淋菌性宫颈炎疗效情况 总有效率为 82.99% (122/147), 无效率 17.01% (25/147), 病原体阴转率 74.15% (109/147)。其中病原体转阴但仍然具有一定症状和体征的患者比率高达 47.62% (70/147) 仍表现为持续性宫颈炎。见表 1。

表 1 非淋菌性宫颈炎经多西环素治疗后疗效情况 (n)

感染类型	感染例数	痊愈	显效	有效	无效
支原体	94	28	44	7	15
衣原体	38	9	20	3	6
混合感染	15	2	6	3	4
合计	147	39	70	13	25

2.2 病原体转阴的持续性宫颈炎患者接受壳聚糖宫颈抗菌膜治疗疗效情况 其中观察组治疗有效率达 94.29% (33/35), 而对照组有效率仅 5.71% (2/35) 两组治疗结果比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.0000$)。见表 2。

表 2 持续性宫颈炎患者经壳聚糖宫颈抗菌膜治疗疗效比较 [n (%), n = 35]

组别	痊愈	有效	无效	总有效
观察组	10(28.57)	23(65.71)	2(5.71)	33(94.29)
对照组	0(0.00)	2(5.71)	33(94.29)	2(5.71)

2.3 不良反应 所有接受多西环素治疗的患者在服药期间, 有 3 例出现轻微恶心及胃区不适等症状, 但均能耐受, 不影响治疗。而壳聚糖宫颈抗菌膜治疗过程无一例出现明显不良反应, 且所有患者在宫颈用药后未出现药物从阴道脱落情况。

3 讨 论

临床上常采用大环内酯类、喹诺酮类、四环素类药物等治疗由解脲支原体、人型支原体和沙眼衣原体导致的非淋菌性宫颈炎及尿道炎。单纯采用抗感染药物治疗, 痊愈率常波动于较低水平, 分析原因有三: 首先与临床大量应用抗菌药物导致耐药菌株出现有关; 其次, 该类患者门诊就诊时临床常采用经验用药而非根据病原体药敏试验选药; 再次, 由于病原体对宫颈柱状上皮细胞亲和力较强, 可在柱状上皮内生长繁殖, 损害寄生的细胞, 引起宫颈炎性改变^[4], 因此部分患者经药物治疗后虽然病原体转阴, 但由于宫颈糜烂面不能及时修复, 仍然表现阴道分泌物异常或接触性出血等, 呈持续性宫颈炎表现^[5-6]。

严重困扰患者并影响其生活质量, 如何消除药物治疗后病原学转阴患者的临床症状和体征是一个值得关注的临床问题。本研究结果显示, 非淋菌性宫颈炎患者经多西环素治疗后, 高达 47.62% (70/147) 的患者虽然病原体检测呈阴性, 但仍然具有宫颈糜烂并不同程度地伴有阴道分泌物异常或接触性阴道出血、下腹隐痛等, 这说明单纯药物治疗非淋菌性宫颈炎存在一定局限性。以往临床上多采用碘甘油、聚甲酚磺醛溶液或栓剂、溃疡散、保妇康栓等药物或激光、冷冻等物理治疗的手段治疗持续性宫颈糜烂, 由于上药后药物容易溢出或移位脱落, 因此治疗效果有限。而物理治疗可能导致出血、排液、疼痛等不适, 患者接受度较低。

壳聚糖宫颈抗菌膜是由壳聚糖及其衍生物(壳聚糖纳米碘)合成的新型生物材料, 不仅抑菌谱较广, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌和白色念珠菌均有明显的抑菌效果。壳聚糖能刺激巨噬细胞产生淋巴因子, 有免疫调节作用^[7-9]。还能消除支原体、衣原体、单纯疱疹病毒、人乳头瘤病毒等致病原引起的炎症反应的作用^[10], 并且可激活人体修复细胞, 促进创面愈合^[11], 对创面无毒、无刺激、无过敏反应并且无耐药性^[7]。另外由于壳聚糖宫颈抗菌膜片独特的形状为凸型, 一半嵌入宫颈颈管内, 一半吸附在宫颈面上, 遇到液体迅速软化, 紧贴宫颈及宫颈管处、移行带区和宫颈颈管良好接触, 全面提升对宫颈炎治疗效果, 完全避免了普通栓剂和片剂因药物溶解或患者活动后, 药物外溢或移位脱落而影响疗效的可能。

研究表明, 多西环素治疗后病原体转阴性但仍具有一定临床症状体征的持续性宫颈炎患者, 经过连续 8 周壳聚糖宫颈抗菌膜上药治疗后, 治疗总有效率和治愈率明显高于对照组, 显示了壳聚糖宫颈抗菌膜对持续性宫颈炎良好的临床疗效。因为壳聚糖除了有广谱抗菌、消除炎症反应及免疫调节作用外, 还具有选择性地促进表皮细胞生长的独特生物活性, 同时兼具动物骨胶原组织和植物纤维组织的特性, 能激活人体修复细胞, 促进创面愈合^[11-12]。研究表明, 用壳聚糖及其衍生物制备的缝合线, 可使伤口愈合速度提高 75%^[13]。但在研究病例中仍有 2 例 (5.71%) 无效者, 这可能与使用抗菌膜的疗程或停药随访观察时间不足有关, 也不排除患者原来合并存在生理性宫颈柱状上皮外移或复发再感染可能, 为了避免过度治疗, 防止复发及再感染, 将定期随访观察。

综上所述, 壳聚糖宫颈抗菌膜联合多西环素治疗支原体、衣原体感染后持续性宫颈炎, 可使治愈率提高, 是一种安全、有效的新治疗方法, 可以避免宫颈微波、激光等物理治疗后阴道排液、焦痂脱落出血、感染甚至宫颈粘连的可能。由于病例不多, 观察时间不长, 尚需扩大样本, 有待今后的临床总结。

参考文献:

[1] 朱惠湘, 宋碧琪, 黄秀香. 阿奇霉素联合碘甘油治疗非淋菌性宫颈炎疗效观察[J]. 中国现代医生, 2010, 48(24): 40-41.
 [2] 张嵘. 非淋菌性宫颈炎 174 例临床分析[J]. 当代医学, 2011, 17(3): 126-127.
 [3] 莫有珍, 姜旭珍. 米诺环素治疗非淋菌性宫颈炎的疗效和不良反应再评价[J]. 中国药物与临床, 2009, 9(12): 1241-1242.
 [4] 何志毅, 赵稚排, 陈日笑, 等. 宫颈柱状上皮异位患者支原体及衣原体感染情况分析[J]. 中国医师杂志, 2008, 10(5): 677-679.
 (下转第 626 页)

水平呈正相关,HPA、IL-2 二者之间亦呈正相关。这一结果表明,HPA、IL-2 这两个炎症细胞因子也许通过共同参与调节 T2DM 患者肾小球对于清蛋白的滤过而影响 T2DM 患者 DN 的发生、发展;推测血清 HPA、IL-2 表达水平也许与 DN 的发生、发展相关。John 等^[14]研究发现,IL-2 表达于人类血管内皮和平滑肌细胞,并经 HPA 作用后以具有生物活性的形式释放,可解释本研究所观察到的,血清 HPA 与 IL-2 水平改变存在一定的相关性的原因。而初发 T2DM 患者的血清 HPA 水平高于健康人群,说明其血清 HPA 水平的异常增高可能先于微量清蛋白尿的发生,这一研究结果与 Itay 等^[15]的研究相一致,即认为 HPA 在 DN 的发生、发展中起一定作用。本研究还显示,HPA、IL-2 与糖尿病病程、收缩压呈正相关,而与 FBG、HbA1c 无显著性相关,表明血清 HPA、IL-2 改变可能并不是短、中期血糖波动的结果,而是一个较长期的过程,病程和收缩压可能是影响血清 HPA、IL-2 水平的重要因素。

综上所述,血清 HPA、IL-2 表达水平与 DN 的发生、发展呈正相关,也许可作为预测及判断 DN 严重程度的重要指标之一;在初诊 T2DM 患者及 T2DM 肾病患者中,血清 HPA 与 IL2 的表达水平具有相同趋势变化关系。

参考文献:

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1101.
- [2] Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(8):444-452.
- [3] Navarro JF, Mora C. Diabetes inflammation, proinflammatory cytokines, and diabetic nephropathy[J]. *Sci World J*, 2006, 6(10):908-917.
- [4] Ray A, Huisman MV, Amsma JT, et al. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20(3):253-260.
- [5] Leinonen ES, Hiukka A, Hurt-Camejo E, et al. Lowgrade inflammation, endothelial activation and carotidintima-media thickness in type 2 diabetes [J]. *J Intern Med*,

2004, 256(2):119-127.

- [6] Hwang JS, Wu TL, Chou SC, et al. Development of multiple complications in type 2 diabetes is associated with the increase of multiple markers of chronic inflammation[J]. *J Clin Lab Anal*, 2008, 22(1):6-13.
- [7] Mora C, Navarro JF. Inflammation and diabetic nephropathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2006, 6(6):463-468.
- [8] Katherine R. Linking metabolism and immunology: Diabetic nephropathy is an inflammatory disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(6):1537-1538.
- [9] Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. Heparan sulfate proteoglycans[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(7):4952-4960.
- [10] Freeman C, Parish CR. A rapid quantitative assay for the detection of mammalian heparanase activity[J]. *Biochem J*, 1997, 325(1):229-237.
- [11] Maciej S, Jakub K, Marian K. The role of heparanase in diseases of the glomeruli[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2010, 58(1):45-56.
- [12] Lan RY, Selmi C, Gershwin ME. The regulatory, inflammatory, and T cell programming roles of interleukin-2(IL-2)[J]. *J Autoimmun*, 2008, 31(1):7-12.
- [13] Setoguchi R, Hori S, Takahashi T, et al. Homeostatic maintenance of natural Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells by interleukin(IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(5):723-735.
- [14] John DM, Suzanne EC, Deandra RS, et al. Interleukin-2 is present in human blood vessels and released in biologically active form by heparanase[J]. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90(2):159-167.
- [15] Itay S, Neta I, Samih Z, et al. Heparanase levels are elevated in the urine and plasma of type 2 diabetes patients and associate with blood glucose levels[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(2):e17312.

(收稿日期:2012-10-17 修回日期:2012-11-07)

(上接第 623 页)

- [5] 林摇川,熊摇希,杨摇君,等.慢性宫颈炎定义与治疗方法的历史沿革[J].*医学综述*,2012,18(9):1330-1332.
- [6] 薛凤霞,耿女.《2010 年美国 CDC 关于宫颈炎症的诊治规范》解读[J].*国际妇产科学杂志*,2011,38(6):530-530.
- [7] 罗晔,唐大川,罗海燕,等.壳聚糖在医药领域的应用研究[J].*海峡药学*,2009,21(5):12-17.
- [8] 万荣欣,顾汉卿.壳聚糖及其衍生物抗菌性能的研究进展[J].*透析与人工器官*,2010,21(2):36-40.
- [9] 郭亮生,胡敏,程云霞.壳聚糖宫颈抗菌膜对宫颈环形电切术后创面愈合的影响[J].*山东医药*,2011,51(6):40-41.

- [10] 傅小英,周琴,金芬园.壳聚糖宫颈抗菌膜联合爱宝治疗宫颈糜烂的临床疗效观察[J].*海峡药学*,2012,24(2):121-122.
- [11] 李润铭,邓顺周.甲壳素及壳聚糖在医药领域的应用研究进展[J].*食品与药品*,2007,9(12):50-53.
- [12] 李红儿.聚焦超声联合壳聚糖抗菌膜治疗重度宫颈糜烂疗效观察[J].*浙江中西医结合杂志*,2011,21(3):178-179.
- [13] 廖红,董志,傅洁民.甲壳素及其衍生物在烧伤、烫伤方面的作用及应用[J].*西部药学*,2004,1(1):32-33.

(收稿日期:2012-10-16 修回日期:2012-12-02)