

完带汤化裁联合西药治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的 Meta 分析

● 梁玉燕 陈锦红[▲] 吴湏婷 曾丽雪

摘要 目的:系统评价完带汤化裁联合西药治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病(recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC)的有效性和安全性。方法:检索 CNKI、Sinomed、WanFang、VIP、PubMed、Embase、Cochrane Library 等数据库,筛选完带汤化裁联合西药治疗 RVVC 的临床随机对照研究,用 RevMan5.3 软件进行数据分析。结果:共纳入 10 个研究,病例 1075 例。Meta 分析结果显示:完带汤化裁联合西药治疗 RVVC 有效率高于单纯西药,且可降低复发率,改善阴道微生态,两组比较有统计学差异。结论:完带汤化裁联合西药治疗 RVVC 具有良好效果。

关键词 完带汤;复发性外阴阴道假丝酵母菌病;Meta 分析

外阴阴道假丝酵母菌病主要由酵母菌引起,以阴道豆腐渣或凝乳样分泌物增多,阴道瘙痒或灼痛、甚至性交痛等为主要症状。酵母菌属机会致病菌,仅当全身或阴道局部免疫力下降,阴道微生态改变,才会发病。1 年内有症状的发作达 4 次或 4 次以上,且真菌学检查阳性,称为复发性外阴阴道假丝酵母菌病(recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC)^[1-3]。全球每年约 1.38 亿妇女患 RVVC,3.72 亿妇女一生中反复受 RVVC 影响,每年造成的经济负担可高达 14390 亿美元^[1]。目前尚无成熟的方案治疗 RVVC,多使用抗真菌药物,指南^[2]推荐对每月规律性发作者在发作前预防用药 1 次,连续使用 6 个月;对于没有规律发作的患者,可每周用药 1 次,预防发作,连续 6 个月。

中医虽无 RVVC 病名的记载,但根据其临床表现和症状,可将其归于“带下病”“阴痒病”范畴。中西医结合治疗 RVVC,发挥各自优势,可提高疗效,减少复发^[3]。完带汤出自《傅青主女科》^[4],广泛用于脾虚湿注带下病的治疗,文中“终年累月”“白滑之物”的描述与

RVVC 的“反复发作,带下豆腐渣”尤为相似。完带汤治疗 RVVC 具有较好的疗效^[5],但尚缺乏较高循证评价。本文通过 Meta 分析评价完带汤化裁联合西药治疗 RVVC 的效果,以期为 RVVC 治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 筛选标准 (1)研究类型:临床随机对照研究。(2)研究对象:符合 RVVC 诊断标准^[1-3]的患者。年龄、病程不限。(3)干预措施:试验组为完带汤化裁联合常规西药治疗,对照组为常规西药治疗。(4)结局指标:主要指标为有效率、复发率;次要指标为症状评分、阴道微生态、不良反应。

1.2 排除标准 (1)包含其它中医治疗措施(外洗、针灸)的试验;(2)重复发表的文献。

1.3 检索策略 检索 CNKI、Sinomed、WanFang、VIP、PubMed、Embase、Cochrane Library 等数据库,自建库至 2019 年 12 月。中文检索式:(外阴阴道假丝酵母菌病 or 念珠菌阴道炎 or 霉菌性阴道炎)and 完带汤;英文检索式:“Vulvovaginal candidiasis” and “Wan Dai Decoction”。

1.4 资料提取与分析 2 位研究者独立筛选文献、提取数据,并进行核对及质量评价,若遇分歧则讨论或

▲通讯作者 陈锦红,女,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:中医妇科。E-mail:13806050198@163.com

• 作者单位 厦门市中医院(福建 厦门 361000)

咨询第3位研究者进行解决。反复筛选文献,剔除不符合标准的文献,确定最终纳入文献。整理文献资料,包括:文献来源、样本量、人口学基线特征(年龄)、干预措施、结局指标、随访时间。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价 研究偏倚风险评价用Cochran工具评估,包括:随机方法;分配隐藏;实施偏倚;测量偏倚;随访偏倚;报告偏倚;其它偏倚。方法使用恰当正确的为低风险(Low risk),只提及方法但未具体阐述为不明风险(Unclear risk),方法运用不当的为高风险(High risk)。

1.6 统计分析 运用Review Manager 5.3软件对纳入研究的指标进行Meta分析,计数资料和连续变量资料分别以相对风险度(relative risk, RR)和均差(Mean Deviation, MD)为效应指标,结果均以效应值及95%的可信区间(confidence interval, CI)表示。 I^2 判断各纳入研究间异质性的。若 $I^2 \leq 50\%$ 时,研究结果间异质性较小,采用固定效应模型合并效应量;反之,若 $I^2 > 50\%$,则存在高度异质性,需寻找异质性来源,行亚组分析,若未能找到,则用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 依照上述检索策略,从各个数

据库中初步检索到171篇文献,剔除重复文献后获得119篇文献,阅读摘要后获得25篇文献,再通过阅读全文,共纳入10个随机对照研究,均为中文文献^[6-15]。总共纳入RVVC患者1075例,其中试验组545例,对照组530例。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本特征见表1。

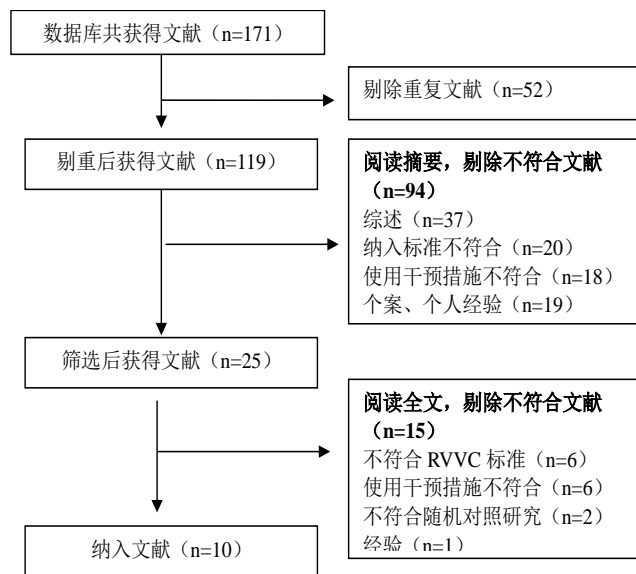


图1 文献筛选流程

表1 纳入研究的基本特征

纳入文献	例数		干预措施		随访时间	结局指标
	T	C	T	C		
傅艳红 2017 ^[6]	42	40	完带汤+氟康唑胶囊	氟康唑胶囊	3,6个月	①②⑤
刘碧星 2018 ^[7]	100	100	完带汤+氟康唑胶囊	氟康唑胶囊	3,6,12个月	①②③④⑧
季清云 2019 ^[8]	51	51	完带汤+氟康唑片	氟康唑片	3,9个月	②④
李 皎 2019 ^[9]	43	43	完带汤+克霉唑栓	克霉唑栓	12个月	①②
庞卓超 2012 ^[10]	19	19	完带汤化裁+凯泥丁栓	凯泥丁栓	3-7天,3个月	①③⑤⑥
庞卓超 2016 ^[11]	21	18	完带汤化裁+凯泥丁栓	凯泥丁栓	-	②⑦
李彩霞 2015 ^[12]	50	40	完带汤加减+硝酸咪康唑栓	硝酸咪康唑栓	半年	①
赵巧萍 2018 ^[13]	33	33	完带汤加减+米可定	米可定	1,3个月	①②③
朱 琦 2013 ^[14]	26	26	完带汤加减+定君生+达克宁胶囊	达克宁胶囊+定君生	1周,1,3个月	①②③⑥
郑 婵 2015 ^[15]	160	160	完带汤加减+伊曲康唑+克霉唑栓剂	克霉唑栓剂+伊曲康唑	-	①②

注:T:试验组;C:对照组;“-”:未报告。①有效率;②复发率;③症状评分;④阴道微生态;⑤PH;⑥清洁度;⑦阴道免疫因子;⑧不良反应

2.2 纳入研究的质量分析 随机分组:有4个研究采用随机数字表分组,评为Low risk;6个研究仅提到随机,未说明具体方法,评为Unclear risk。数据完整性:7个研究无缺失数据,评为Low risk;3个研究提及脱落,但未说明对结局是否有影响,评为Unclear risk。所有研究均未提及盲法、隐匿分组和是否存在选择性报告及其它偏倚风险,故均评为Unclear risk。见图2。

2.3 Meta分析

2.3.1 总有效率 8项研究报告了临床有效率,共922例患者(试验组471例,对照组451例),存在高度异质性($P < 0.00001, I^2 = 91\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果表明试验组总有效率高于对照组,两组比较具有统计学差异[RR=1.15, 95% CI(1.01, 1.32), $P = 0.03$]。见图3。

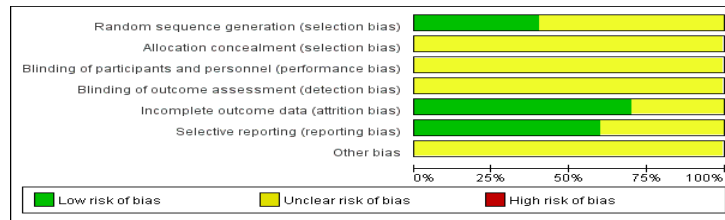


图2 纳入研究偏倚风险图所占比例

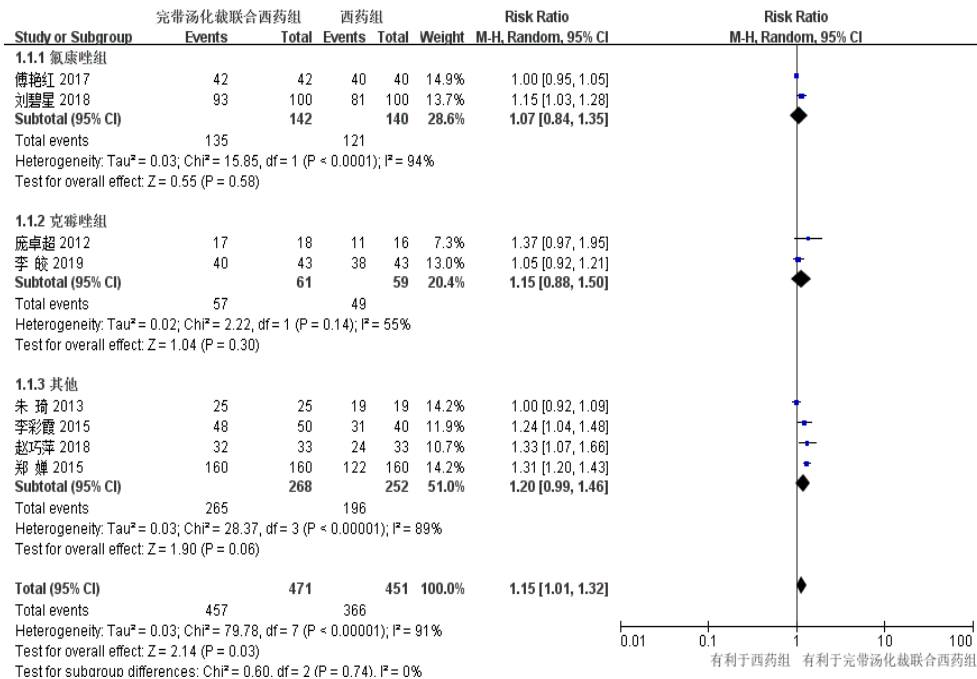


图3 完带汤化裁联合西药治疗RVVC有效率的Meta分析

2.3.2 复发率 6项研究共541例患者,报告了随访3个月的复发率,同质性较好($P=0.73, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果表明在随访3个月的复发率方面,两组比较具有统计学差异[$RR=0.22, 95\% CI(0.10, 0.49), P=0.0002$]。3项研究共384例患者,报告了随访6个月的复发率,同质性较好($P=0.58, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果表明在随访6个月的复发率方面,两组具有统计学差异[$RR=0.31, 95\% CI(0.15, 0.64), P=0.002$]。还有4项研究报告了其它随访时间的复发率,结果同样表明两组比较具有统计学差异[$RR=0.46, 95\% CI(0.33, 0.64), P<0.00001$]。结果表明,在复发率方面,试验组显著低于对照组。见图4。

2.3.3 阴道症状临床评分 3项研究对阴道症状总临床评分进行了统计,共144例患者(试验组76例,对照组68例),存在临床异质性($P<0.00001, I^2=94\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果表明两组均可改善阴道症状,但两组之间无统计学差异[$MD=-0.98,$

$95\% CI(-2.09, 0.13), P=0.08$],见图5。

2.3.4 阴道微生态 有3个研究报告了阴道PH值,有2个研究报告了酵母菌、乳酸杆菌、球菌、其它杆菌,其中,乳酸杆菌属于有益的阴道菌群^[16]。Meta分析结果提示两组在阴道PH值、酵母菌、乳酸杆菌比较上,差异有统计学意义,其Meta分析结果分别为[$MD=-0.18, 95\% CI(-0.30, -0.05), P=0.005$]、[$MD=-0.57, 95\% CI(-1.11, -0.03), P=0.04$]、[$MD=1.35, 95\% CI(1.22, 1.49), P<0.00001$]。因此,试验组在改善阴道微生态方面优于对照组。见表2。

2.4 不良反应 仅1项研究^[7]报告了不良反应(包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮疹、头晕),两组之间比较无统计学差异。

2.5 发表性偏倚 进行Meta分析的各个结局指标的文献数量均少于10篇,故都未进行漏斗图评估发表偏倚风险。但纳入的研究都为中文文献,结果基本为阳性结果,故不排除发表偏倚的存在。

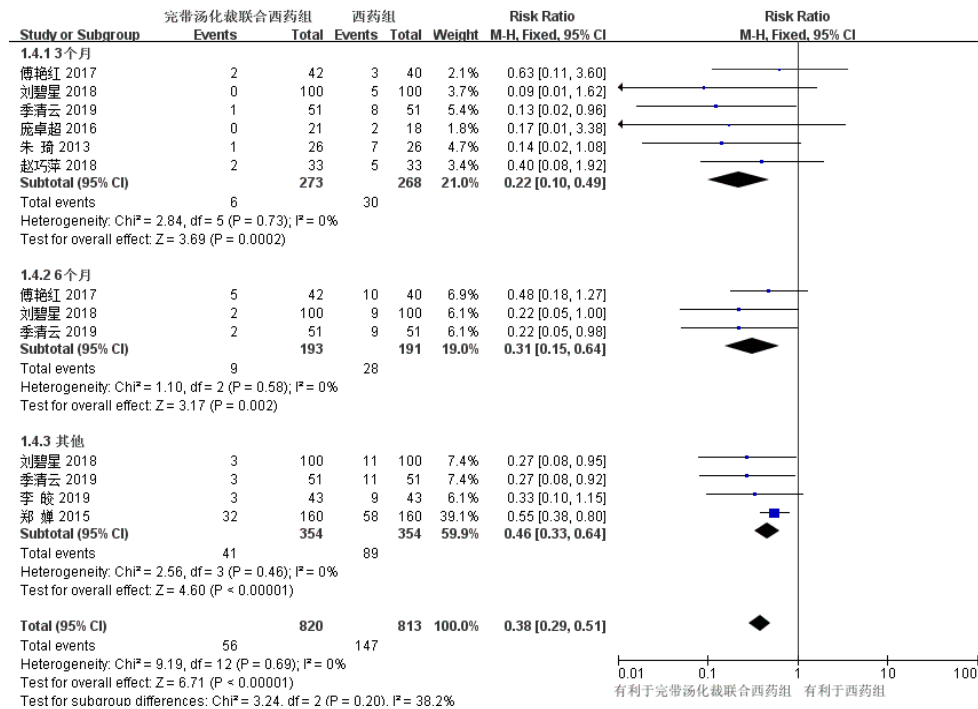


图4 完带汤化裁联合西药治疗RVVC复发率的Meta分析

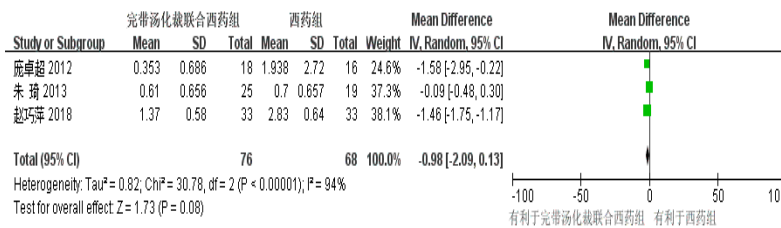


图5 完带汤化裁联合西药治疗RVVC症状评分的Meta分析

表2 完带汤化裁联合西药治疗RVVC的阴道微生态Meta分析结果

观察指标	研究数(个)	T(例)	C(例)	异质性检验结果	Meta分析结果
阴道PH值	3	193	191	$P=0.13, I^2=52\%$	$MD=-0.18, 95\% CI(-0.30, -0.05), P=0.005$
酵母菌/CFU/ML	2	151	151	$P<0.00001, I^2=98\%$	$MD=-0.57, 95\% CI(-1.11, -0.03), P=0.04$
球菌/CFU/ML	2	151	151	$P<0.00001, I^2=98\%$	$MD=-0.37, 95\% CI(-1.12, 0.37), P=0.32$
其它杆菌/CFU/ML	2	151	151	$P<0.00001, I^2=99\%$	$MD=-0.75, 95\% CI(-1.63, 0.13), P=0.10$
乳酸杆菌/CFU/ML	2	151	151	$P=0.34, I^2=0\%$	$MD=1.35, 95\% CI(1.22, 1.49), P<0.00001$

注:T:试验组;C:对照组

3 讨论

RVVC多属“带下病”，历代医家多从湿论治^[4,17]。湿邪是带下的主要病理因素，具有黏滞趋下的性质，故使得外阴阴道假丝酵母菌病反复发作，形成RVVC。研究表明正虚湿伏是RVVC的主要病机^[18-19]，正虚是其本，湿邪内伏是其标。正虚多责之于脾虚。饮食伤及脾胃，或过劳伤脾，或情绪郁结，木盛乘脾，均致脾损，运化失司，水谷不能化生气血，反聚成湿，流

注下焦，损伤任带，而致带下^[17]。完带汤方中党参、山药、甘草健脾益气；陈皮、苍白术健脾化湿，行气和胃；柴胡、白芍疏肝柔肝，升阳除湿；车前子清利湿浊；少佐芥穗辛散祛风胜湿。全方药物各施其效，从而达到健脾调肝，升阳除湿之功^[4]。

西药治疗RVVC主要着眼于规范用药、降低耐药性，并寻找对病原菌敏感的抗菌药^[19]。但抗真菌治疗仅能消除症状，仅治标，未解决复发原因，故降低复发的效果不佳^[18,20]。中医在治疗上强调整体观念、辨证

论治,注重治未病,标本兼施,未病先防^[18]。RVVC 反复发作,其发病机制及治疗方法与单次发作有所不同,病菌转阴后的治疗应注重运化余湿和防湿复入。完带汤健脾升阳,可运化余湿,且助水谷化生气血,使正气盛,抗邪力强,邪难入侵,防湿复入^[18]。

目前关于 RVVC 的研究,多围绕在阴道微生态及阴道局部免疫两方面^[21-22]。健康的阴道微生态是以乳酸杆菌属为主导,可形成重要防线,通过分解糖原产生乳酸降低 PH 值、产生 H₂O₂、竞争黏附等机制降低假丝酵母菌的毒力,提高免疫防御机制,保护阴道微生态平衡^[22-23]。本研究表明完带汤化裁可增加阴道乳酸杆菌群,保护阴道微生态。细胞免疫在预防和治疗 RVVC 方面起重要作用,辅助性 T 淋巴细胞(T-helper lymphocyte, Th) 在细胞免疫中处于核心地位, Th1 能增加机体对酵母菌的抵抗力,而 Th2 则作用相反^[19,24]。有研究表明完带汤可以改善阴道过敏反应及削弱 Th2 主导地位,从而改善阴道局部免疫功能^[25]。综上,完带汤可有效地治疗 RVVC, 与其增加阴道乳酸杆菌,改善阴道微生态和阴道局部免疫相关。但由于纳入的研究中,以阴道微生态和阴道免疫因子作为观察指标的文献偏少,今后应进一步开展更多、更深入的研究,以期进一步探讨完带汤治疗 RVVC 的作用机理。

本研究结果表明,完带汤化裁联合西药治疗 RVVC 可以明显提高总有效率,降低复发率,并且改善阴道微生态。但是,本研究尚存在一定的局限性:(1) 纳入的研究质量较低,均为中文文献,不包括尚未发表的文献,合并的原始研究数量少,未进行发表偏倚风险评估;(2) 完带汤为脾虚带下的代表方,原始研究中仅有 5 项研究纳入中医证型,且部分研究使用完带汤化裁药物剂量、服用时间、疗程略有差别,可能对结果产生影响;(3) 纳入的研究中,西药和疗程缺乏统一方案,可能致结果偏差;(4) 纳入的研究结局指标不同,较单一,随访时间不同,会对结果评价产生影响,且不利于对作用机理进行研究;(5) 在安全性上,仅 1 篇报告了不良反应。可以看出,由于纳入研究的文献数量和质量限制,结论可能存在偏差,因此,期待今后开展针对于 RVVC 的中医证型调查及证候评分研究,规范完带汤的应用,增加样本,设计开展多中心、高质量的临床随机对照研究,为循证医学提供证据,同时可对疾病的发生及药物的治疗机理进一步探索。

参考文献

[1] DENNING DW, KNEALE M, SOBEL JD, et al. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review [J]. *Lancet Infect Dis*,

2018, 18(11): e339-e347.

[2] 刘朝晖,廖秦平. 外阴阴道假丝酵母菌病(VVC) 诊治规范修订稿[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28(6): 401-402.

[3] 范瑞强,袁娟娜. 复发性外阴阴道念珠菌病中西医结合治疗专家共识[J]. *中国真菌学杂志*, 2017, 12(6): 324-327.

[4] 肖承棕. 傅青主女科[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 1-2.

[5] 陆跃,柴玉爽,宁娜,等. 经典名方“完带汤”功能主治考订[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(9): 1-7.

[6] 傅艳红,李基国,刘碧星. 完带汤联合氟康唑胶囊治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病临床观察[J]. *新中医*, 2017, 49(2): 96-98.

[7] 刘碧星,朱焕金. 完带汤联合氟康唑治疗复发性念珠菌阴道炎 100 例临床观察[J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(5): 81-83.

[8] 季清云. 完带汤联合氟康唑对复发性念珠菌阴道炎患者阴道微环境及复发率的影响[J]. *中国民族民间医药*, 2019, 28(18): 113-114.

[9] 李皎. 完带汤配合克霉唑栓外用治疗复发性念珠菌性阴道炎的临床研究[J]. *中医中药*, 2019, 17(19): 148.

[10] 庞卓超,邹素珍. 健脾利湿法联合西药治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的临床观察[J]. *中医中药*, 2012, 19(6): 107-110.

[11] 庞卓超. 健脾利湿中药对复发性外阴阴道假丝酵母菌病患者阴道免疫因子的影响[J]. *佛山科学技术学院学报(自然科学版)*, 2016, 34(5): 76-80.

[12] 李彩霞. 加味完带汤联合硝酸咪康唑栓治疗外阴阴道假丝酵母菌病 50 例[J]. *现代中医药*, 2015, 35(3): 43-44.

[13] 赵巧萍. 完带汤加减联合米可定治疗复发性霉菌性阴道炎的疗效分析[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(10): 2224-2226.

[14] 朱琦. 完带汤加减联合定君生预防 RVVC 的临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.

[15] 郑婵. 中西医结合治疗复发性外阴阴道念珠菌病 160 例临床观察[J]. *中国民族民间医药*, 2015, 24(7): 53-55.

[16] MACKLAIM JM, FERNANDES AD, DI BJM, et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis [J]. *Microbiome*, 2013, 1: 12-22.

[17] 王永刚. 从脾从湿论治带下病体会[J]. *中国社区医师*, 2015, 31(24): 8-9.

[18] 朱玲,罗松平,许丽绵,等. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病中医病机特点及防治策略[J]. *新中医*, 2010, 42(1): 7-8.

[19] 卫晓玉. 扶正祛湿法治疗复发性外阴阴道念珠菌病的理论研究[J]. *四川中医*, 2016, 34(4): 24-26.

[20] 刘朝晖,廖秦平. RVVC 患者与 VVC 患者的流行病学研究[J]. *中国全科医学*, 2005, 8(15): 1234-1237.

[21] WEISSENBACHER TM, WITKIN SS, GINGEL MAIER A, et al. Relationship between recurrent vulvovaginal candidosis and immune mediators in vaginal fluid [J]. *Eur J Obstet Gyn R B*, 2009, 144(1): 59-63.

[22] 范爱萍,王辰,薛凤霞. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病发病机制及诊治研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(2): 174-177.

[23] YUE XA, CHEN P, TANG Y, et al. The dynamic changes of vaginal microecosystem in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis: a retrospective study of 800 patients [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292: 1285-1294.

[24] 占志萍. 免疫因素在复发性外阴阴道念珠菌病发病机制中的作用[D]. 天津:天津医科大学, 2010.

[25] 高晓红. 基于阴道局部免疫研究完带汤对脾虚湿盛型 RVVC 的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2014.

(收稿日期:2020-09-21)

(本文编辑:蒋艺芬)