

外阴阴道感染

诊断和治疗的现代概念



R711.3
WYF

121887

杰克·索伯尔主编

外阴阴道感染

诊断和治疗的现代概念

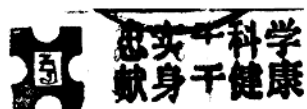
主编 Jack D. Sobel

译者

王友芳 边旭明 吴任鹏 吴葆桢 陈民钧
杨汉英 杨秀玉 郎景和 黄蕙芳 程玉林

审校

吴葆桢 陈民钧



—西安杨森敬赠—

美国纽约学术职业信息服务公司

一九九一

著 者

William R. Bowie 加拿大 温哥华, 不列颠哥伦比亚大学 内科教授

Rogerl. Cook 美国 底特律, 韦恩州大学医学院 微生物学研究员

David A. Eschenbach 美国 底特律, 韦恩州立大学医学院 妇产科教授

William M. McCormack 美国 纽约州立大学卫生科学中心 内科和妇产科教授

Vincent Redondo-Lopez 美国 底特律, 韦恩州立大学医学院 传染病科研究员

Richard Reid 美国 底特律, 西奈大学 宫颈外阴间变门诊主任

Michael F. Rein 美国 弗吉尼亚大学医学院 内科教授

Jack D. Sobel 美国 底特律, 韦恩州立大学医学院 内科教授

Walter E. Stamm 美国 西雅图, 华盛顿大学医学院 内科教授

感谢世界抗真菌先驱杨森制药厂

译者序

外阴及阴道感染是妇女常见的生殖系统疾病,发病率很高,对妇女健康有严重的危害。多年来,有关外阴及阴道感染的病因、传播途径、临床表现,病原学诊断及治疗方面的系统研究和专著尚少。应该感谢杨森科学研究委员会组织并资助出版了“外阴阴道感染——腐烂与治疗的新概念”一书,又资助将本书编译为中文,这是对中国妇女保健的巨大贡献和对广大妇产科医生的有力支持。

杨森科学研究委员会(JRC)系国际性民间学术组织,在世界四十余个国家和地区设有分会,各分会由杨森科学研究委员会协商聘请从事医药事业的有关专家组成,通过信息交流与合作,促进医药科研事业的发展及其成果的推广应用,以造福于人类。

杨森科学研究委员会中国分会的主席是保罗·杨森博士(Dr. Paul Janssen)和吴阶平教授。杨森博士从事医药科研的信条是:坚持不懈的努力和勇于创新的精神。杨森博士因他本人对药物研制所做出的卓越贡献,曾多次获得美国及欧洲多种奖章。吴阶平教授在国内外享有崇高声誉,因其本人对医学的贡献而受到社会的高度赞扬。杨森科学研究委员会中国分会的宗旨是:促进医学界和药学界广大科技工作者和制药工业之间的交流,加快科研步伐,推广科研成果,提高人民健康水平,让医药科学技术造福于人类。

本书编译过程中,杨森公司又生产出治疗霉菌性阴道炎的口服新药——里素劳和阴道栓剂——达克宁。相信杨森科学研究委员会和杨森公司会按照他们的宗旨,为世界人民,中国人民的健康做出更大的贡献。

吴葆桢

序 言

下生殖道感染包括一大组由不同原因引起的疾病。某些下生殖道感染无疑属于性传播疾病,一些则否,另一些是否由性传播造成尚有争议。因为只有淋球菌和梅毒螺旋体所引起的下生殖道感染才需要申报和登记,大多数流行病学文献都集中在这一方面。关于其它一些性传播的致病原,如单纯性疱疹和砂眼衣原体则只能获得不那么过硬的资料。至于阴道炎症,像细菌性阴道病、滴虫阴道炎和念珠菌阴道炎的流行病学,则了解得更少。性传播疾病门诊的研究往往成为文献资料的唯一来源。这些资料用来比较门诊环境中性传播疾病的流行趋势虽有其价值,但却并不反映下生殖道感染在整个社会中的流行情况。因此,有关不同临床类型的阴道炎的流行病学知识至今仍很匮乏。

在类似情况下,阴道炎作为一类独立的临床疾病,在不同形式的医疗培训中,显然没有受到足够的重视。由于没有人会死于阴道炎,而宫颈炎和阴道炎的病例也极少接受住院治疗,故多数临床医生对下生殖道感染不感兴趣。这种态度常常导致不付出努力以求得正确诊断和盲目的试验性治疗。仅仅依靠临床表现就作出诊断,接着就是凭借机关枪式的多药齐用,以获得期望的治疗效果。这种当前流行的态度可能造成严重后果,必须加以谴责和制止。

在经常处理下生殖道感染的临床医生中,有一种比较一致的看法,这就是在日常处理的许多方面仍存在分歧。在本书中,当出现“争议、分歧”的字样是,意味着面对多种互相矛盾的治疗选择往往会感到惶惶然不知何去何从。这种挫折和失落的感觉激励着我们组织这次专题座谈会并写成此书。在拟定讨论题时,我们把重点放在阴道微生物学方面。我们今天有正常健康妇女及感染患者的阴道微生物学的有关知识上,还存在着巨大的空白。在Cook等所著的一章中,比较了多种阴道微生物的异同,着重指出由于采用的研究方法不同,所得结果可以出现很大的差异。这一章还谈到了阴道微生物群对包括生殖激素、抗生素和避孕措施在内的外界因素所表现出的微妙的敏感性。避孕药对阴道微生物群的影响是Stamm所著一章的主题,他描述了避孕隔膜对阴道微生物群的影响,隔膜的应用为引起泌尿系感染的大肠杆菌的阴道定居建立了一个有利的内环境。

有关阴道炎的前三章分别讨论了念珠菌、细菌和滴虫所致的三种重要的阴道炎。在每一章中,著者都尽量强调了有争议的各个方面,而并不局限于当前标准教科书所涉及的内容。争论的焦点包括发病、诊断和治疗。读了这些章节之后,有学识的临床医生将会发现:为了回答有争议的问题,著者们在结束语中提出了更复杂的,特别是有关病理生理方面的关键性问题。著者们着重指出,尽管当前已有了多种治疗阴道炎的高效药物,每一病种仍有相当数量的病人在治疗上无法解决。要在这些顽固病例的治疗方面取得进展,将有赖于对病理生理学进一步的理解,而非依靠生产出更好的药物。这意味着宿主本身在下生殖道感染的发病中所处的重要地位。

最后一章由McCormack撰写的阴道炎提出了一个不寻常的题目:难于诊断的阴道炎。力图系统地分类和描述几种长期以来性质不明的疾病。对于一些难于解释和无法治疗的阴道炎,提出了诸如前庭炎、局灶性外阴炎、甾体激素反应性阴道炎、嗜中性阴道炎、侵蚀性扁

平苔癣以及脱屑性阴道炎等崭新的概念。

Read 所写的人类乳头状瘤病毒(HPV)一章,对于这一课题作了精辟、全面的回顾。虽然妇科医生已充分了解 HPV 作为外阴、宫颈肿瘤发病的辅助因素的重要性,但这一回顾仍有助于临床医生进一步认识 HPV 感染的致病范畴。文中还提到 HPV 究竟能否引起外阴或阴道炎所产生的争议。Bowie 所写宫颈炎一章,不仅阐述了有关淋球菌和砂眼衣原体所致的粘液脓性宫颈炎的分歧方面,并提出了病毒、支原体和其它致病细菌引起宫颈炎的可能性。

本书不属于一部下生殖道感染的完整教材,一些课题如生殖器疱疹和术后感染,书中均未涉及。然后,在全书中,凡是收纳进来的内容,都从实用的角度出发进行了全面的评述,并着重于解决那些存在着争议的问题。

作者 Jack D. Sobel

译者 吴葆桢

目 录

译者序	吴葆楨
序	作者 Jack D. Sobel 译者 吴葆楨
第一章 正常妇女阴道中的菌群	作者 Walter E Stamm 译者 程玉林 陈民钧 (1)
第二章 阴道菌群在泌尿道感染发病中的作用	作者 Jack D. Sobel 译者 郎景和 (21)
第三章 念珠菌外阴阴道炎	作者 Jack D. Sobel 译者 杨汉英 (25)
第四章 细菌性阴道病	作者 David A. Eshenbach 译者 黄惠芳 边旭明 (43)
第五章 关于滴虫病的疑问与争论	作者 Michael F. Rein 译者 杨秀玉 (55)
第六章 宫颈炎治疗的进展	作者 William R. Bowie 译者 边旭明 (66)
第七章 人类乳头瘤病毒相关疾病的生物学及管理	作者 Richard Reid 译者 吴任鹏 程玉林 (83)
第八章 少见的外阴阴道情况	作者 William M. McCromack 译者 王友芳 (122)

第一章 正常妇女阴道内的菌群

引言

健康人体栖息着大量微生物,它们定居在表面和与外界相通的腔道中。人体的每一部分有其独特的微生物群,它们依赖于该特定部位的生理条件而生存。这些微生物总称为正常菌群^[1]。只有那些在遗传学和生化学性质最适合于利用外环境条件者才得以生存、繁殖,并成为正常菌群的一部分。阴道及其特定的菌群共同形成一巧妙平衡的生态,其中阴道环境控制着菌群,而菌群也控制着阴道环境。只有在外来刺激的压力下,如内分泌水平发生变化,此微环境才改变,当此刺激不存在时它又恢复正常。因此菌群不是固定不变的一批细菌,它呈动态状,即菌数量及菌类型持续不断地随条件的变化而变化。当我们讨论微生物观察结果时则不必总是去考虑此动态情况。

有两点理由使我们一定要知道每个位置的正常菌丛的组成。这些菌群中一部分具有生理功能,若此功能紊乱可能会患病或易于患病。虽然大部分微生物如若栖息在正常存在的地方是不致病的。但在某些情况下,如免疫力低下,粘膜屏障受损伤,有异物存在^[1,2]等等会加强微生物毒力的表达,它们也能在就地或远离此处致病。

为了研究上述理论,需要知道许多阴道内正常菌群的知识,一旦微生物群体改变时就能识别,并检测出致病菌。

微生物研究的局限性

研究妇女下生殖道菌群使用了各种微生物方法。其他可影响结果的因素包括对象的选择,标本收集部位,采集和传送标本的方法,培养技术与培养基,分组标准及结果报道等等。每种方法或技术都有其一定的优点及缺点。在方法学中操作技术上的不一致常导致小的错误,若再加上其它方法学的问题,就会令细菌分离阳性率和绝对数出现显著的差异。

病人的选择

正常阴道菌丛的研究报告,因地区、病人的社会经济地位及种族、就诊的医院、年龄范围及对正常所下定义等的不同所得结果也不同。每种因素对阴道菌丛的影响也常常是不明确的,例如某些社会经济阶层的人群的性生活水平以及在性传播疾病(STD)诊所就诊的人群中阴道致病菌(包括阴道及宫颈中的尿原体(*Ureaplasma*)^[3])的流行有上升的趋势。要将这些因素标准化是困难的;因此要充分报告每种因素,解释数据时要将它们考虑进去。

部位选择及标本收集

比较宫颈口及阴道中菌群^[4-6],证明二者完全不同;因此要区别对待生态系统。遗憾的是,许多原始报告及综述错误地将不同部位的数据混在一起^[7]。虽然至今还没有发表过确切的数据,但很清楚,阴道各个不同解剖部位的阴道菌群是不同的。

为进行定量微生物学研究,标本收集曾采用了多种技术^[8]。所有方法可归纳为四个基本技术:(1)计量金属环,(2)粘性吸入法,(3)预称量拭子法,(4)阴道冲洗法。前三种方法是从

阴道壁直接收集分泌物。计量环的容量(一般为 10 μ l)可随分泌物粘度而变,当最后把结果换算为每毫升菌数时还得乘以 100。前三种方法取样时要收集阴道壁多个部位以免结果有偏向。拭子收集的分泌物需要在稀释液中乳化后再接种培养,查出的菌数及菌种类可因粘液只碰了拭子某个面,或粘液粘结在纤维上下不来,或吸到拭子内去了等等而改变。最后一种即阴道冲洗法克服了前三种技术的位置性偏向。一定量稀释液注入至阴道内,用拭子或持续抽吸法冲洗阴道壁,然后从扩张器收集冲洗液。阴道冲洗法有其优缺点。不小心的抽洗会将空气及氧带入分泌物中。而稀释液的用量、化学成分^[1]、氧还电势(Eh)可能不一致。液量的不一致将改变分泌物的起始浓度;用稀释液乳化分泌物的量难于标准化。化学成分及 Eh 对查厌氧菌是最重要的。生理盐水对妇女和细菌毒性都是最小的,但最难的是维持低的 Eh。肉汤培养液对妇女可能有毒性。含硫糖类还原剂的肉汤保持了低 Eh,但对某些厌氧菌有毒^[9]。

标本运送

用于阴道菌群研究的标本运送系统很大程度上随标本收集方法而变。为了保证定量地分离厌氧菌,要求某种低 Eh 或无氧的运送系统。对运送方法最基本的要求是能保持低 Eh,一定湿度及标本 pH。然而,针对研究工作中的设计和需求,一定要估量保持这些因素中每种的有效性。无效的标本运送可能是不能分离出涂片中所观察到的细菌种类的部分原因。拭子法,粘性吸管法及冲洗法的标本可放在液体或半固体的运送培养基中,但其稀释度和对生长的刺激及毒害是不一样的。也可将拭子和粘性吸管法的标本放入无培养基的无氧容器如真空无氧传送管中,后者配有去除所带入的氧气的装置。氧气不能立即被去除,需先从溶液中被动扩散出来。在真空无氧罐中通过降低氧分压可较快地去除氧气。以往在采用同样运送系统的研究中,运送前标本在运送培养基中停留的时间和贮存标本的方法一直存在差异。假使对采集的标本不经运送立即加以处理,能够减少因运送带来的这类差异^[10]。

培养技术和细菌培养基

绝大多数的阴道菌群定量研究是采用标准的稀释平皿计数法和需氧培养法。然而厌氧和微需氧菌的方法则很不一致。厌氧菌的正规培养采用以下三种技术之一:GasPak 型的厌氧缸法,VPI 改良的 Hungate 滚管法及厌氧手套箱法。采用厌氧缸法时所有操作都在空气中进行,因此专性厌氧菌的定量分离易受操作者的影响。起初 VPI 滚管系统使得有可能较快地处理标本和较方便地贮存和孵育培养基。这使得 Eh 能保持在较低水平,从而增加专性厌氧菌的分离^[9]。然而,随着更强的催化剂、一种气球式的手套箱的问世及适用于厌氧菌室的培养基制品的商品化,厌氧菌室一直所面临的老大难问题才得以缓解。

培养各种微需氧菌所要求的气体条件变化较大。现在 CO₂ 培养箱已取代了蜡烛缸,成为降低空气/增加 CO₂ 主要的培养方法。蜡烛缸所得到的 CO₂ 浓度变化较大且不能保持一定的湿度。据报道湿化的 CO₂ 培养箱装置定在 5% 及 10% 的 CO₂ 浓度,取决于培养箱的各种用途。以前报告检测乳杆菌厌氧菌株时采用蜡烛缸法或 5% CO₂^[7,10]。若不检测乳杆菌的厌氧株而是要检测分离频率很高的兼性乳杆菌则采用 10% 的 CO₂。因此,随着要从正常阴道菌群中检出的微需氧菌种类的不同,培养时所应采用的气体条件也不相同。

用于从阴道标本中分离各种细菌类型的培养基是各种各样的,例如,分离阴道加得勒菌所采用的培养基有:Casman's 兔血琼脂,巧克力琼脂,补充有 3 号阮胶的巧克力琼脂,羊血琼脂,HBT 琼脂,无血的 PSD 琼脂。含全血的培养基能检测出溶血类型,从而有利于区分形态上相似的菌落。但巧克力或无血琼脂的使用者们声称无需借助溶血特性就能辨别它们。许

多研究者采用选择性培养基,它们能从一般的背景中选择出各种重要的细菌种类。但是,选择性培养基可能使被检菌计数降低 100 倍。鉴于个别研究者手中的一种培养基比另一种好,因此用不同培养基所得到的结果通常不具可比性。

在一个长满了菌落的平皿上,检出形态上差别细微的菌落,并给予正确计数的能力依赖于每个人的经验和耐心。

菌群的确定和资料的表达

从正常妇女阴道分离出的优势菌为乳杆菌属。遗憾的是,曾把乳杆菌归为厌氧菌或需氧菌/兼性厌氧菌。“厌氧菌”群包括专性的、严格的和兼性的厌氧菌。厌氧菌可定义为“能在无氧的条件下积极地代谢底物、生长和繁殖的任何微生物”。厌氧菌有三个亚群:1. 专性厌氧菌,微量的氧就会使其死亡(如梭杆菌);2. 严格厌氧菌,在有氧环境中不能生长但能存活数分钟(如拟杆菌属);3. 兼性厌氧菌,在有氧或无氧的条件均会存活和生长。后一亚群包括要求低氧/高 CO_2 气体条件的菌(加得勒菌属,乳杆菌,链杆菌)和在空气中生长的细菌(葡萄球菌,大肠杆菌)。虽然有少数菌株是属于严格厌氧菌,但大多数研究者仍把乳杆菌归为兼性厌氧菌。

细菌计数或数目的表达一直是不统一的。让我们来看一看总结在表 1 中的五个较有意义的研究,它们采用了 $\log$ (细菌计数)和不同的单位来表示结果。Levison^[10]和 Bartlett^[6,7]用标定过的环和称重的拭子取样,其结果表示为 CFU/mg(分泌液)。Lindner 用粘性吸管取样,结果表示为 CFU/mL(分泌液)。Cook 采用冲洗法,其结果表示为 CFU/ml(冲洗液)^[11]。

因此,对阴道菌群的各种定量研究结果进行比较存在许多困难,但仍可做一些简单的比较。虽然总结在表 1 中的各研究,其兼性/需氧菌群和专性/严格厌氧菌群的数量水平大体上相差 1—2Log,但是在六份研究中的四份中,这两种菌群的比例是一致的。最后,这些研究的方法的差异,进一步说明在研究阴道感染的菌群时需要有一个综合的匹配的对照妇女组。

正常阴道菌群

1892 年, Doderlein 发表了对人类阴道菌群的首次广泛研究^[12]。Doderlein 及其同时代的人认为阴道菌群是由均一的革兰氏阳性杆菌组成。现在知道 Doderlein 杆菌属于乳杆菌的成员。乳杆菌属是月经初潮后阴道正常菌群中最常见的微生物^[13]。另外一些早期研究报告了阴道菌群是不均一的。然而,早期的研究者们认为这些妇女的阴道是不健康的而不把这类不均一的菌群视为正常^[14]。在以后的 80 年中,在“正常的”阴道中发现了大量的各种各样的微生物,包括大肠杆菌类的细菌、类白喉、需氧的革兰氏阳性球菌和其它具有潜在致病能力的细菌。

早在 1928 年就在正常阴道中发现了厌氧菌^[15]。在 1938 年, Weinstein 报告 90% 以上的孕妇和非孕妇的阴道分泌物中存在着厌氧微生物^[16]。与此类似, 1947 年 Hite 报告在正常阴道中经常观察到厌氧菌^[17]。然而, 尽管在阴道中早就发现了厌氧菌, 直到 1973 年, Gorbach 等人的正常子宫颈菌群的报告才明确了厌氧菌的作用, 为正常生殖道菌群的重要组成部分^[18]。尽管对正常生殖道菌群的定性和半量调查已有许多报告, 相对来说定量研究却少得可怜^[4,7,10,11]。以往发表的许多研究按照今天的标准来说, 所应用的细菌学方法是不合适的, 尤其是厌氧菌的培养技术。厌氧菌技术和分类上的进步已使得我们能更好地了解阴道菌群中厌氧菌的作用。

表 1 正常妇女阴道菌群定量研究比较

结 果 分 组	(10) Levinsson (1977) n=7 %(CFU/mL)	(7) Bartlett (1977) n=22 %(CFU/gm)	(5) Linder (1978) n=50+ %(CFU/mL)	(6) Bartlett (1984) n=78+ %(CFU/gm)	(11) Cook (1984) n=52 %(CFU/mL)	(101) Wilks (1964) n=20 %(CFU/gm)
• 需气菌/兼性厌氧菌						
乳杆菌属	71(7.5)	50(8.7)	80(8.6)	58(8.1)	87(4.2)	90(7.4)
葡萄球菌属	++				62(4.0)	
表皮葡萄球菌	0(5.6)	41(7.5)	10(8.0)	52(5.8)		60(7.2)
金黄葡萄球菌		5(6.8)		3(6.1)		5(5.9)
棒状杆菌属	0(5.8)	31(7.2)	8(8.1)	46(6.1)	37(4.2)	60(7.0)
链球菌属	14(5.6)	59(6.8)	10(7.7)	48(6.5)	25(4.9)	20(7.3)
肠球菌属	0(5.0)	27(7.0)		14(6.3)		15(6.9)
阴道加道勒氏菌	43(7.8)				17(7.7)	20(6.2)
人类支原体					14(3.7)	
酵母菌			16(7.2)	13(5.8)	14(4.2)	
肠杆菌科		9(6.4)	6.(6.6)	8(5.6)		15(5.1)
大肠杆菌					4(4.5)	
肺炎克雷伯氏菌					2(5.8)	
• 严格/专性厌氧菌						
消化链球菌					19(5.9)	
消化球菌属	57(7.0)	27(7.6)	4(7.8)	80(7.8)		10(6.5)
消化链球菌属	14(6.8)	14(8.3)		28(7.7)		15(6.7)
链球菌属					6(8.4)	
乳杆菌属	29(7.3)	45(8.2)		43(7.8)		60(7.6)
真杆菌属	0(6.2)	36(8.4)		20(8.3)	8(6.9)	10(8.0)
拟杆菌属	43(7.5)	14(9.1)	4(8.3)		14(5.8)	
脆弱拟杆菌		5(8.5)		14(6.7)		5(7.7)
产黑色素拟杆菌		36(5.6)		25(6.8)		15(6.8)
口腔拟杆菌		18(8.5)				
B. disiens						15(7.1)
B. bivius						40(7.3)
不解糖拟杆菌						5(8.2)
其他拟杆菌				34(7.7)		
梭杆菌属	0(7.4)	23(8.5)		9(7.9)	2(5.0)	10(7.7)
韦荣氏菌属	29(6.0)	9(7.6)				
丙酸杆菌属	0(6.7)	14(8.6)			4(5.2)	
双歧杆菌属	14(7.9)	5(8.6)			6(6.3)	15(8.1)
梭状芽胞杆菌属		18(8.5)		7(6.9)		5(6.5)
尿素原体属					54(5.0)	
八叠球菌属					2(6.0)	
计量环;CFU/ml 分泌物,包括孕妇与 GC 病人						
称重拭子;CFU/gm 分泌物						
粘液吸出;CFU/mL 分泌物						
2mL 洗液;CFU/mL 洗液						
称重环;CFU/gm 分泌物						
数据包括许多妇女的多个标本						
空白—未查到或未报告						
消化球菌属中所有种(除外 P. niger)曾合并至						
消化链球菌属						

随后,报告了对需氧和厌氧菌群确切的定量点流行研究,从而澄清了对专性厌氧菌和微

生物如加得勒菌和 *Mobiluncus* 的流行和数量水平的混乱认识,它们被许多作者认为是潜在的致病菌。分离出的细菌类型范围极广,举例来说,Brown 等人研究了 54 个正常妇女,在三个全月经周期中采取了 9 次阴道标本,共分离出 4997 株菌(有 1495 株菌未能鉴定),从中鉴定出了 40 个属 94 个不同的种⁽¹⁹⁾。表 1 和表 2 对最近有关阴道菌群的定量研究报告进行了比较。同样地,Hammann 及其同事分离出了乳杆菌(100%)和加得勒菌(33%),其数量水平分别为每毫升阴道冲洗液 7.2 和 7.1(对数值)⁽²⁰⁾。更新近的研究是 Eschenbach 及其同事在 28 个对照妇女中有 96%检测了乳杆菌,其平均数量水平为 7.3(对数值)⁽²¹⁾。阴道中分离出的每一种细菌的数量水平的范围太大(表 3),妨碍了对其平均值的差异进行统计比较。

仅最近才在患有细菌性阴道病(BV)的妇女阴道内发现了 *Mobiluncus* spp⁽²²⁾。而较早的 5 个研究没有一个报道了 *Mobiluncus* 的存在。表 4 总结了 *Mobiluncus* spp 在一群未患细菌性阴道病、但定义不太明确的妇女群体中的发生率的研究结果。

表 2 阴道正常菌群研究的微生物学方法比较

比较项目	(10) Levinson (1977)	(7) Bartlett (1977)	(8) Lindner (1978)	(6) Bartlett 1984)
研究地点	美国	美国	荷兰	美国
临床类型	产前计划生育门诊	计划生育门诊	Tub-lig	计划生育门诊
民族背景				
年龄范围	15-18	18-38		15-50
包括孕妇	是	无	否	否
阴道部位	后部	后部	穹窿	前部
收集标本方法	计量环	拭子	粘液抽吸	拭子
运送用培养基	无	Cary-Blair 培养基	培养基	Cary-Blair
点流行	是	否	否	否
厌氧培养方法	VPI	厌氧箱	厌氧小缸	套氧箱
微需氧培养方法	烛缸	5%CO ₂ 箱		5%COA2 箱
血培养基	否	是	是	是
乳杆菌鉴定	VPI		Cowan 法	
厌氧菌鉴定	VPI	VPI	VPI	
结果表达方法	/mL 分泌物	/gm 分泌物	/mL 分泌物	/mL 分泌物

续表 2

(11) Cook (1984)	(101) Wilks (1984)	(20) Hamman (1987)	(21) Eschenbach (1989)
新西兰 计划生育门诊 白种人 17-46	英格兰	西德,东德 妇科门诊	美国 健康学生
否	否	否	否
多处	穹窿	多处	侧穹窿
洗	计量环	洗	洗
蔗糖-肉汤	Cary-Blair	气袋法	真空缸法
是	是	是	是
VPI	厌氧箱	气袋法	厌氧箱
10%CO ₂ 箱	5%CO ₂ 箱	5--105%CO ₂ 烛缸法,3%	
否	是	是	是
VPI			
VPI	VPI	Hamman	
/mL 洗液	/gm 分泌物	/mL 洗液	/mL 洗液

表 3 阴道正常菌群

微生物群	微生物计数 log ₁₀ /mL 阴道洗出液		栖息有微生物的人数 (n=52)	
	平均数	范围	人数	(%)
乳杆菌属	7.2	(3.7—9.8)	42	(87)
葡萄球菌属	4.0	(3.0—8.0)	32	(62)
尿素原体	5.0	(3.0—7.0)	28	(54)
棒状杆菌属	4.2	(2.7—7.3)	19	(37)
链球菌属	4.9	(3.0—7.0)	13	(25)
消化链球菌属	5.9	(3.7—8.3)	10	(19)
加得勒氏菌属	7.7	(5.2—8.9)	9	(17)
拟杆菌属	5.8	(4.5—7.3)	7	(13)
支原体	3.7	(2.7—5.9)	7	(13)
念珠菌属	4.2	(E—6.4)	7*	(13)
真杆菌属	6.9	(4.4—8.4)	4	(8)
厌氧链球菌属	8.4	(7.7—9.9)	3	(6)
双歧杆菌属	6.3	(4.0—8.0)	3	(6)
丙酸杆菌属	5.2	(4.0—6.4)	2	(4)
艾希氏菌属	4.5	(4.2—4.8)	2	(4)
八叠球菌属	6.0		1	(2)
克雷伯氏菌属	5.8		1	(2)
梭杆菌属	5.0		1	(2)

E=被营养丰富培养基中查出

* 其中 3 株从营养丰富培养基中分离出

表 4 无阴道排泄物的妇女阴道中有动力的弯曲杆菌的发生率

临床情况	阴道内弯曲杆菌发生率			
	检查方法	被研究妇女数	阳性率	文献来源
阴道内无分泌物 (无进一步描述)	培养	33	6	(102)
	革兰氏染色	24	ND※	(103)
	革兰氏染色	20	ND※	(104)
无细菌性阴道炎 (无进一步描述)	培养		1	
	DAN 探针		1	
	培养	39	5	(102)
	湿	27	ND※	(22)
	镜检	24	13	(9)
	培养	39	14	(105)
	镜检	35	ND※	
	免疫学方法	64	5	(106)
	培养/免疫学方法	12	8	(107)
	培养	257	22	(108)
产前检查初诊 初论				

※未查出

正常阴道分离出的细菌属

革兰氏阳性杆菌

A. 兼性厌氧菌 1. 乳杆菌属 这是从正常阴道分离出的最主要的微生物。乳杆菌同明串珠菌属和链球菌属一起产生大量的乳酸。虽然一些乳杆菌仅能在严格厌氧菌的条件下生长,但是绝大多数是兼性厌氧菌(要求含 5%—10% 的 CO₂ 的大气,尤其是比较潮湿的大气)。在羊血琼脂上很容易辨认出乳杆菌,菌落透明,小到中等大小,常有 α-溶血。过氧化氢酶试验阴性。形态上乳杆菌变化多样,但一般来说它们呈长方形,侧面相互平行,短小,常为链状且有盘绕。其短链形式常被误认为球菌。

B. 厌氧菌 1. 放线菌属 虽然其发生率在使用子宫内避孕器的妇女中有增加的趋势,但很少从正常妇女的阴道分离出。肉眼观察,放线菌的菌落与乳杆菌的类似。在显微镜下,放线菌呈短棒状或线状,有残存的分枝。在革兰氏染色方面,放线菌常与丙酸杆菌和双歧杆菌类似。过氧化氢酶试验随其在微需氧条件下的耐受力和生长情况而变。

2. 真杆菌属在正常阴道中经常被检测到。显微镜下,通常呈类白喉杆菌状,数量多时形似飞鸟。

3. 丙酸杆菌属原定居于皮肤,但也能从阴道分离到。显微镜下,丙酸杆菌看起来像类白喉杆菌,通常酷似中文字符。

4. 梭菌属包括所有形成芽孢的厌氧杆菌,但其芽孢并不总是容易观察到。很少从阴道分离出梭菌(不超过 18% 的妇女)。

C. 需氧菌 1. 棒杆菌属原定居于皮肤,但在高至 37% 的妇女阴道中分离到此菌。菌落中等至较大,呈白色/奶油色。过氧化氢酶试验可阳可阴,但通常为阳性。显微镜下,棒杆菌呈多形态,常常被描绘为象鼓槌或中文字符。

革兰氏阴性杆菌

A. 兼性厌氧菌 1. 阴道加得勒杆菌常常被认为与细菌性阴道病有关联。随所研究的人群而变,在20%到40%的正常妇女阴道中可分离到加得勒杆菌。虽然其数量范围宽,但在正常妇女阴道中此菌的数量比患有细菌性阴道病的低100到1000倍。肉眼观察时,生长在5%的羊血琼脂上的加得勒菌很难与乳杆菌区别。小而透明,隆起,不溶血的菌落应在人血V-琼脂上进一步检查溶血性并检查是否水解淀粉。过氧化氢酶试验阴性。在显微镜下,可见加得勒菌有两种不同的形态:小球杆或中等大小、平行短杆状。革兰氏染色反应有阴有阳,取决于所采用的方法和操作者的经验。

2. 肠杆菌属菌定居地在胃肠道,不常从正常阴道分离到,但当从阴道分离到时,测得的菌数量为中等水平。在高于9%正常妇女阴道中可分离到大肠杆菌。肠杆菌科的其它属如克雷伯氏菌属和枸橼酸细菌属很少被分离到。

B. 厌氧菌 1. *Mobiluncus* spp 在1958年首次观察到,与加得勒菌不同,为弯曲的革兰氏阴性杆菌,存在于细菌性阴道病患者的阴道分泌物中。随后在高达14%的正常妇女阴道中检查到 *Mobiluncus* 菌⁽⁹⁾。它的两个种即 *M. curtisii* 和 *M. mulieris* 很难从临床标本中分离出,可能是因为它们在细菌培养基上竞争不过其它细菌⁽²³⁾。碱处理⁽²⁴⁾、冷处理⁽²⁵⁾和选择性培养基⁽²⁶⁾均被用于增加 *Mobiluncus* spp 的分离率。虽然在培养的5天内不出现菌落,但肉眼下 *Mobiluncus* 的菌落类似于不溶血的乳杆菌和加得勒菌。在显微镜下湿片子中的 *Mobiluncus* 菌呈现极强的动力,使得它常常与埃希氏菌或变形菌属分不清,但这种动力很易丧失,革兰氏染色呈现两种形态:细长(2.0 μ m)、两端尖细及呈明显的弯曲状;短、球杆状及很少有弯曲。

2. 拟杆菌属已在正常阴道中检查到,但实际的分离率有争论,有人曾报道分离率高达43%⁽¹⁰⁾。主要为黑素拟杆菌和口腔拟杆菌⁽⁷⁾,而脆弱拟杆菌和其它种则很少见。有关多种脆弱拟杆菌组群(脆弱拟杆菌吉氏亚种,脆弱拟杆菌脆弱亚种,脆弱拟杆菌卵形亚种,脆弱拟杆菌多形亚种,脆弱拟杆菌单形亚种,脆弱拟杆菌普通亚种)和产黑素拟杆菌组群(产黑素拟杆菌非解糖亚种,产黑素拟杆菌中间型亚种,产黑素拟杆菌产黑素亚种)的报道使分离率产生混乱现象。最近从产黑素拟杆菌组群中分出了两个新种即 *B. bivius* 和 *B. disiens*⁽²⁷⁾,这也会改变以往报道的拟杆菌属的分离率。革兰氏染色后可见拟杆菌呈明显的多态性,因此容易识别。

3. 梭杆菌在高达23%的正常妇女阴道中可以查出。最常分离到的和最易培养的是具核梭杆菌和共生梭杆菌。许多梭杆菌要求极为苛刻的生长条件,因此难于培养。在胃肠道和阴道观察到的许多类梭杆菌微生物从未在体外分离出来。显微镜下,梭杆菌的形态变化不定。具核梭杆菌为纺锤状(两端尖锐),因此革兰氏染色后很容易识别。

C. 需氧菌 1. 假单胞菌属很少从正常阴道分离到。阴道的pH为4.0到4.5时,低于假单胞菌属的生长的下限pH6.0。

革兰氏阳性球菌

A. 兼性厌氧菌 1. 葡萄球菌属存在于62%的正常妇女阴道中。最常分离出的是凝固酶阴性的,包括表皮葡萄球菌和腐生葡萄球菌。金黄色葡萄球菌很少被查到。所有分离株的菌落都较大,呈白色/奶油色。过氧化氢酶试验阳性。腐生葡萄球菌耐新生霉素,不同于其它的凝固酶阴性的葡萄球菌。

2. 链球菌存在于 37% 的正常妇女阴道中。Lancefield 的非 A, B, D 群的链球菌在正常妇女阴道中最为常见。引起新生儿败血症最常见的病原菌——B 群链球菌, 是第二常见的链球菌。在正常条件下很少查到 A 群链球菌。肉眼观察时, 虽然通常链球菌的菌落较大和更灰一些, 但还是会与乳杆菌和加得勒菌的菌落混淆。这三个属的过氧化氢酶试验均为阴性, 生长时都要求 5% 到 10% 的 CO₂。链球菌和乳杆菌的主要发酵产物都是乳酸。显微镜下, 链球菌一般易与乳杆菌和加得勒菌区别。但卵形的 D 群链球菌(现已归入肠球菌属)则易与加得勒菌和短的乳杆菌相混淆。

3. 肠球菌属和气球菌属。肠球菌是水解七叶苷、耐盐及过氧化氢酶阴性的球菌, 也就是以前的 D 群链球菌。肠球菌的宿居地在胃肠道。在 27% 的正常妇女阴道中分离到粪肠球菌和屎肠球菌。在显微镜下, 气球菌的直径比肠球菌大 2 到 3 倍, 因此容易相互区别。

4. 明串珠菌属仅在最近才在人标本中分离到。明串珠菌与链球菌的区别在于在代谢葡萄糖的过程中它能产气。乳酸是其发酵碳水化合物化合物的主要产物。

B. 厌氧菌 1. 消化链球菌属现在包括了以前称做消化球菌的所有种和以前称为厌氧加夫基氏菌的所有革兰氏阳性厌氧球菌。在一生各个阶段中, 正常阴道分泌物消化链球菌的分离率平均值约为 20% 到 30%, 在一些研究中可高达 80%⁽⁶⁾。不解糖消化链球菌(以前属于消化球菌属)是最常见的种(高达 80% 的妇女), 而其它消化链球菌(最常见的为厌氧消化链球菌)的分离率仅为 15% 到 20%。如果能分出消化链球菌, 那么它的数量水平会较高, 通常与乳杆菌的相近。

2. 链球菌属。在约 10% 的正常妇女阴道中可分离到厌氧链球菌。最常见者为 *S. morbillorum* 和中间型链球菌。

3. 八叠球菌属是直径最大的球菌, 在正常妇女阴道中很少分离到。

C. 需氧菌 1. 微球菌属可在高达 30% 的正常妇女阴道中分离到。最常见的——变异微球菌在肉眼和在显微镜下都与葡萄球菌类似。其它种的菌落常常较大, 鲜红色/黄色。微球菌只能通过氧化途径利用碳水化合物; 与此相反, 葡萄球菌则能通过氧化和发酵两条途径利用碳水化合物。

革兰氏阴性球菌

A. 厌氧菌 1. 韦荣氏菌属很少从正常妇女阴道分离到。显微镜下, 韦荣氏菌常常与奈瑟氏菌混淆。两者都是双球形, 其连接处长度大于菌体的直径。但韦荣氏菌是厌氧的, 且氧化酶为阴性, 因此容易区分。

B. 需氧菌 1. 奈瑟氏菌属(不致病的非淋球菌种)很少从正常妇女阴道分离出来。

多种原核和真核微生物

A. 支原体属以前被叫做类胸膜肺炎微生物(PPLO), 它们是已知的能在无细胞培养基上生长的最小的微生物。由于没有细胞壁, 它们是高度多态的并耐青霉素。在正常妇女阴道中人型支原体的分离率为 14%; 发酵型支原体则较少见。成功的培养需要微需氧的大气、高质量的血清培养基和 5 天时间。人型支原体的菌落在显微镜下呈煎鸡蛋样。

B. 尿素原体属原属于支原体属并称做 T-支原体(T 为微小之意)。解尿素尿素原体是正常妇女阴道中第三位最常见的微生物(58%), 发生率随着性活动成比例地增加。培养除要求厌氧条件外与支原体的相同。显微镜下其菌落形似半个高尔夫球, 从而区别于支原体。尿

素原体能快速高效地分解尿素,在稀释肉汤中培养过夜就能检测到。

C. 酵母菌如白念珠菌,热带假丝酵母菌和光滑球拟酵母菌在正常妇女阴道中的分离为15%到20%。白念珠菌是最常见的种,见于80%到90%的正常妇女。

控制正常阴道菌群的因素

正常菌群可防止外来菌在阴道定植,起保护寄主的作用,这一假设重新激起了对控制正常菌群的组成的寄主因子的兴趣(表5)。许多因素可影响阴道菌群。阴道自身的内含物象不同种类的微生物一样影响着菌群的性质。阴道生理学的动态属性,包括一生中的重大变化和月周期性变化,会引起相应的菌群组成的变迁。外因如避孕器在决定正常阴道菌群组成方面也会起作用。

阴道生理学

人类阴道为多层未角化鳞状上皮细胞所覆盖并浸在一层亲水的糖蛋白中。随着雌激素水平的升高上皮细胞繁殖增厚。阴道上皮细胞没有那些表皮上细胞中常见到的角化过程。未发现阴道有分泌腺体,但有来自巴氏腺和斯氏腺,宫颈粘膜,子宫内膜和输卵管的分泌物。小分子的渗出来液来自于下方组织,通过阴道细胞连接间隙渗出⁽²⁸⁾。阴道渗出来液受激素水平控制;在周期的中期结束时,雌激素水平下降,渗出降到最低⁽²⁹⁾。分泌物的90%到95%为水,余下的5%到10%为无机和有机盐,尿素,碳水化合物,粘蛋白,脂肪酸,白蛋白,免疫球蛋白,离子螯合物,溶菌酶及其它大分子⁽³⁰⁾。腔内包含有白细胞和脱落的阴道上皮细胞。脱落阴道上皮细胞的比例(亚基层,中间层及表层)依赖于卵巢类固醇激素分泌的水平。

正常菌群

乳杆菌的鉴定 乳杆菌种的鉴定仍是有争议的话题。Analytab Products (API)出售一种简易的乳杆菌鉴定纸条,并已提出了其它许多方法。然而,大多数研究者又重新对弗吉尼亚理工学院(VPI)的厌氧菌实验手册中介绍的普通方法感兴趣⁽³¹⁾。在结果的报告方式上也存在混乱。许多研究从正常妇女分离乳杆菌并把结果表示为每个种占总分离株数的百分数。根据 Rogosa 和 Sharpe⁽³²⁾与 Wylie 和 Henderson⁽³³⁾早期研究报告,最流行的种为嗜酸乳杆菌和发酵乳杆菌,而植物乳杆菌、短乳杆菌、詹氏乳杆菌、干酪乳杆菌、德氏乳杆菌和唾液乳杆菌则相对不常见。Levison 等报告了相似的发现,但最流行的乳杆菌为他们称做的 *Lactobacillus* MCPI⁽¹⁰⁾。与此相反,Giogi 根据 DNA-DNA 的同源性提出嗜酸乳杆菌的鉴定有错误,而阴道中最流行的种为卷曲乳杆菌、詹氏乳杆菌、发酵乳杆菌和 *L. gasseri*⁽³⁴⁾。仅最近的两份研究才以分离到乳杆菌的正常妇女的百分数的形式报告结果(表6)^(7,21)。因此,仍不清楚正常妇女阴道中哪种乳杆菌最流行。

自 Doderlein 第一次描述乳杆菌以来,人们普遍认为正常寄居在阴道的乳杆菌有保护作用,可抑制内源潜在致病菌群和外来致病菌的过度生长。有人认为细菌性阴道病的发生是由于阴道内源性乳杆菌的抗菌力被消除或降低了而造成的。在体外乳杆菌能抑制与阴道病有关的细菌的生长,后者包括加得勒菌、*Mobiluncus*、消化链球菌和拟杆菌⁽³⁵⁾。尽管不时兴起利用外源乳杆菌来治疗胃肠道和阴道疾病,但对阴道内源性乳杆菌的保护机制如果有的话,仍