

外阴阴道

念珠菌病

石一复·编著

外阴阴道念珠菌病

人民卫生出版社

外阴阴道

念珠菌病

石一复·编著

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

外阴阴道念珠菌病/石一复编著. —北京:人民卫生出版社, 2005. 9

ISBN 7-117-06968-6

I. 外… II. 石… III. ①念珠菌病: 阴道炎—诊疗②念珠菌病: 外阴炎—诊疗 IV. R711. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 079359 号

外阴阴道念珠菌病

编 著: 石 一 复

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

邮购电话: 010-67605754

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 3.625 插页: 2

字 数: 87 千字

版 次: 2005 年 9 月第 1 版 2005 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06968-6/R · 6969

定 价: 11.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

外阴阴道念珠菌病是妇产科的常见病和多发病，与性传播有关，困扰着广大妇女生活、工作、学习乃至影响孕育等实际问题。一般医务人员，尤其是群众均习惯仍称为“霉菌性外阴阴道炎”，但实际因其病原体为念珠菌所致，故医务人员正确的称呼仍应使用学名——外阴阴道念珠菌病为宜。

本病虽为妇产科的常见病和多发病之一，但对其深入研究者不多，多数误为本病简单，已无什么可研究，最多是药物上的升级换代，由此造成对本病研究和防治的不重视。事实却不然，本病的发病机制、诱发因素、诊断和治疗，与妇科、产科、计划生育、新生儿，以及男性、女性泌尿系统感染等关系密切，也是深入研究和防治的广阔领域。为此，编著了国内第一本较详细阐述外阴阴道念珠菌病的专著，虽只6万余字，其中包括16个表格和14幅图，但内容较丰富、齐全，图文并茂，以期通过本专著的出版引起有关医务人员对本病重新认识和重视，并对妇产科、妇女保健、计划生育、新生儿科、性病防治等医务人员的日常诊疗工作有所裨益。

在本书编著过程中陈利友、李娟清硕士等为本书打印、整理等的帮助，拜耳医药保健有限公司和深圳万泽医药有限公司的大力支持，一并表示感谢。

由于本书为国内第一本有关本病的专著，着重临床实际问

2 / 前 言

题，兼顾基础研究，如此编排，尚缺乏经验，作为抛砖引玉，书中若有谬误，敬请贤达，不吝赐教。

石一复

浙江大学医学院附属妇产科医院

2005年4月

目 录

第一章 概述	1
第二章 外阴阴道念珠菌病的发病机制	7
第三章 外阴阴道念珠菌病的诱发因素	14
第四章 外阴阴道念珠菌病的临床表现和诊断	19
第五章 外阴阴道念珠菌病的治疗	27
第六章 复发性外阴阴道念珠菌病的诊断与治疗	42
第七章 非白色念珠菌外阴阴道炎	53
第八章 产科的外阴阴道念珠菌病	57
第九章 妇科及计划生育的外阴阴道念珠菌病	66
第十章 新生儿念珠菌感染	69
第十一章 念珠菌耐药性研究	77
第十二章 妇产科念珠菌感染诊治的二十个问题	80
第十三章 外阴阴道念珠菌病的预防	91
主要参考文献	95
附 抗念珠菌及其相关药物	100

第一章 概述

真菌是一种普遍存在的微生物，世界上共有 100,000 至 500,000 种真菌，但是其中仅有约 100 种对人类致病。通常有两种不同的存在形式，在其腐生期，它们可以存在于死亡的生物体中，比如生活在土壤中作为寄生菌。酵母菌通常作为人体暂时存在的菌群，例如在消化系统中就是这种角色，在这种环境中微生物与宿主之间存在一种平衡。同样阴道酵母菌定居，在任何情况下都应被视为非生理性的，因为它增加了阴道真菌的个体易感性。酵母菌和类酵母真菌也是普遍存在，主要存在于有糖存在的潮湿环境，如成熟的果实、水果和奶及奶制品中，这样微生物可通过食物进入人体，所以人类和其他哺乳动物和鸟类是与妇科最相关的真菌的种类的携带者，也就是说，上述均是念珠菌的主要携带者。

真菌感染常发生在生殖器部位，偶尔也可发生于乳房下方的皮肤。就妇产科而言，外阴和/或阴道的念珠菌定居是妇产科遇到的最常见的真菌感染，此外，新生儿念珠菌感染虽然属儿科中的新生儿医师和皮肤科医师管辖的医疗范围，但是也与妇产科密切相关。

一、妇产科范围内念珠菌 易感染的多种因素

1. 女性生殖器解剖特点 女性内外生殖器相通，与外界接触密切，易与病原体接触，女性生殖道的自我防御机制易受多种因素的作用而被破坏。

2. 女性内分泌变化 卵巢分泌的雌激素和孕激素可影响阴道的 pH 值，能影响念珠菌的寄居、发芽、蛋白酶和菌落的转换等而致发病。

3. 念珠菌，尤其是白色念珠菌是一种芽生酵母菌，广泛分布于土壤、医院环境，并可经尘埃污染用品、食品。正常人带菌以口腔最高，约 80%，其次是肠道约 50%，阴道约 20%~30%，皮肤 2%，咽部 1%~4%，当念珠菌与机体的共生平衡状态遭到破坏，即可局部大量生长繁殖，引起皮肤、粘膜甚至全身性的念珠菌病，结合女性生殖器解剖特点，与肛门临近，又因正常人肠道内念珠菌带菌率高，故女性也易致病。

4. 女性内外生殖器菌群复杂，健康妇女阴道内有数十种微生物，影响阴道正常菌群中乳酸杆菌在阴道发挥自净作用，改变阴道 pH 值，易致菌群失调，使乳酸杆菌和其他革兰氏阳性菌及厌氧菌的检出率降低，而白色念珠菌的检出率明显提高，达菌群失调而易发病。

5. 女性特有的妊娠、分娩、性交、免疫功能降低等易致发病或交叉感染。

6. 衣着和妇女卫生用品的影响 紧身，不透气的衣裤常可导致外阴、阴道等特殊部位潮湿和温度增高，粘液浸渍，改变环境而致病。

7. 抗生素的广泛应用甚至滥用,使念珠菌外阴阴道炎的感染明显增加。

8. 母体感染易致分娩时经产道污染新生儿,使新生儿发生鹅口疮,尿布疹(红臀)、眼、耳,头颅、腋窝等皱襞或其他皮肤部位的感染。若为早产儿、低体重儿、小样儿等更因本身免疫功能不健全,因此类婴儿分娩后之最初常在保温箱内度日,常需通过各种管道治疗,使此类婴儿易患念珠菌感染。

二、发病概况

近年外阴阴道念珠菌病患者显著增加,据估计占微生物所致阴道炎中的 $1/4\sim 1/3$,现已知约20%正常健康育龄妇女阴道内有白色念珠菌寄生,但其因量少而不足以致病,只有当阴道局部环境出现变异,阴道内寄生的念珠菌才有可能转化为致病菌,从而导致外阴阴道念珠菌病。

目前一般均认为75%的妇女在妊娠期至少有一次外阴阴道炎的发作,其中40%~50%会经历两次,大致有<5%成年妇女有顽固性的外阴阴道炎的反复发作,10%左右的妇女阴道内有此菌寄生而无明显症状,若抗生素的应用又可改变比率,而使阴道和外阴念珠菌感染的机会明显增加。

有报道妊娠晚期阴道内寄生酵母菌的检出率:1973年1847例,1983年1292例和1993年1221例的孕妇中念珠菌培养阳性率分别为26.8%、21.9%、20.8%,均为20%以上(Mendling, 1995年)。美国所有外阴阴道炎中白色念珠菌外阴阴道炎发生率最高,为39%(Sweet RL, 1995年)。也有对501名妇女有外阴阴道炎因阴道分泌物多或瘙痒作念珠菌培养,阳性占364名(72.7%),其中白色、光滑、近平滑、热

4 / 外阴阴道念珠菌病

带念珠菌各为 86.4%，4.5%，3.9%和 2.7%。口服避孕药、应用抗生素和妊娠者念珠菌培养阳性率分别为 26.14%，8.2%和 9.1% (Linheres 等, 2001 年)。

美国 18~44 岁妇女中每年的发病率为 21%，患者一生中平均有过 8 次感染，67%的 VVC 是由抗菌素引起，64%患者为第一次用药，平均用药周期为 8 个月。Adad 等 (2001 年) 以 20356 张宫颈阴道细胞学刮片为研究基础，探讨 1968、1978、1998 四个年代阴道炎发生率的变化，结果 VVC 在 1968、1978 及 1998 的发生率为 5.1%、17.3%及 22.5%。其中青春期妇女增长快，50 岁以上妇女少，说明 VVC 在青春期妇女增长快。De~Seta 等 (2000 年) 报道 1996~1999 年间，13~19 岁妇女白色念珠菌感染率为 3.5%，20~40 岁间为 23.9%。Mbizvo 等 (2001 年) 报道津巴布韦 393 名 15~49 岁无症状妇女生殖道感染中 VVC 占 29.3%，Ribeiro 等 (2001 年) 报道巴西 1998~1999 年 Espirit Santo 大学妇产科门诊 121 名无症状妇女阴道培养中发现念珠菌阳性占 25%，有症状者念珠菌阳性为 60%，且以白色念珠菌为主。

念珠菌阴道炎妇女的性伴，其口腔、精液、阴茎的冠状沟内，念珠菌的阳性率分别为 23.3%、16%和 14.4% (Spinillo A, 1992 年; Burnhill MS, 1999)。

国内调查外阴阴道念珠菌病也是女性生殖道感染的常见炎症性疾病，尤其是在性乱组外阴阴道念珠菌病可为非性乱组的 3 倍 (石一复, 2001 年)

新生儿感染发病率最高为生后 2~4 周，可影响 10%的健康新生儿，早产儿和低体重儿的感染率更高，因其免疫系统发育不成熟，保温箱内的特别监护，提供了适宜的酵母菌生长环境。

三、与妇产科有关的真菌

临床真菌按其所致疾病的症状和体征进行分类，DYMD系统（皮肤真菌、酵母菌、霉菌）这一分类模式已得到公认，其以组织发生学、生理学及形态学特征为基础。将真菌分类为类酵母菌（酵母菌）和丝状真菌，又进一步按其组织亲和性分别将它们分为皮肤真菌和霉菌。对妇产科医生来说，不同种类的真菌其医学相关性大不相同，迄今未发现由霉菌引起的妇科疾病，由皮肤真菌引起的外阴及其周围的皮肤感染也极少见。妇产科临床所见的真菌感染大多为白色念珠菌属的酵母菌所致。

阴道内定居的酵母菌，菌种有白色念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌、蔷薇色念珠菌、酿酒酵母菌、克柔念珠菌、季以蒙念珠菌等。引起人类念珠菌病主要是白色念珠菌，外阴阴道念珠菌病主要也是白色念珠菌所引起。以往均认为85%~90%是白色念珠菌，其余为非白色念珠菌，故又称白色念珠菌外阴阴道炎。已鉴别有200多种白色念珠菌，所有菌株似乎均具有寄居或引起阴道炎的同等能力。白色念珠菌从接种阴道至发病其潜伏期为24~96小时，但是随着时代的变迁，念珠菌耐药的增加，念珠菌的菌种发生改变，白色念珠菌在外阴阴道炎中的比例有所下降，目前约占70%左右，而其他念珠菌所致的外阴阴道炎增加。印度生殖学研究院1999~2000年对326名不育妇女阴道涂片分离出42名（12.88%）念珠菌阳性，白色念珠菌为40.7%，光滑念珠菌为38.07%（Verghese等，2001年）。Abu~Elteen（2001年）对356名产科或妇科初诊阴道分泌物异常者作高位拭子擦拭后培养，念

6 / 外阴阴道念珠菌病

珠菌培养率高达 44.9%，其中白色念珠菌占 43.1%，光滑念珠菌 32.5%。所以，妇产科学中原称的白色念珠菌外阴阴道炎似太绝对和肯定，目前称为外阴阴道念珠菌病为宜，但其菌种仍以白色念珠菌为主。

念珠菌分布甚广，人类口腔、胃肠道、肛门、直肠内分布也多，女性则与阴道炎等也关系密切。Odds (1998 年) 曾总结念珠菌的种类分布，最流行的是白色念珠菌，而光滑念珠菌及热带假丝酵母菌分别居第二和第三位，见表 1-1。

表 1-1 念珠菌种分布情况 (%)

念珠菌种	口腔	胃肠道	肛门 直肠	阴道 (无阴道炎)	阴道 (有阴道炎)
白色念珠菌	69.6	56.5	50.9	69.7	84.2
光滑念珠菌	6.6	16.1	9.1	11.7	5.5
季以蒙酵母菌	0.4	0.5	0.7	0.5	0.5
乳酒假丝酵母菌	1.0	0.7	0.1	0.4	1.7
克鲁斯念珠菌	1.7	2.6	2.9	2.6	1.7
近平滑假丝酵母菌	1.9	6.1	5.4	1.9	1.2
热带假菌丝酵母菌	6.9	9.7	2.3	4.7	5.3
其他酵母菌	4.5	6.4	21.7	6.4	0.7

中国医学科学院皮肤病研究所吴绍熙教授在 1998 年医学真菌学研讨会上报告了“中国致病真菌十年动态流行病学研究”，指出白色念珠菌从 1986 年的第 5 位跃居 1996 年的第 2 位，近光滑念珠菌也跃居第 8 位，其他念珠菌也明显上升至第 4 位。还指出在 21 世纪，白色念珠菌和其他酵母菌有后来居上趋势。这也提示妇产科学中念珠菌感染问题应引起临床医师的重视。

第二章

外阴阴道念珠菌病的发病机制

正常情况下白色念珠菌与机体处于共生状态，不引起疾病。当某些因素破坏这种平衡状态，白色念珠菌由酵母相转为菌丝相，在局部大量生长繁殖，引起皮肤、粘膜甚至全身性的念珠菌病。

当机体的正常防御机能受损导致内源性感染，如创伤、抗生素应用及细胞毒药物使用致菌群失调或粘膜屏障功能改变，皮质激素应用，营养失调，免疫功能缺陷等。

念珠菌为双相菌，正常情况下一一般为酵母相，致病时转化为菌丝相。因此在细胞涂片或组织切片中发现假菌丝是念珠菌感染的重要证据。

外阴阴道念珠菌病致病机制的毒力因素包括：附着，发芽，蛋白酶，菌落转换。

一、附 着

念珠菌为了寄居至阴道粘膜，首先要附着在阴道上皮细胞上，白色念珠菌比热带念珠菌、克鲁氏念珠菌和假热带念珠菌更易粘着在阴道上皮细胞。但是阴道细胞在接受念珠菌的程度上却存在着相当大的人与人之间的个体差异，见文末插图 2-

8 / 外阴阴道念珠菌病

1、2、3。

同样，顽固的外阴阴道念珠菌病妇女的阴道细胞也并没有显示出对念珠菌的亲合力有所增加。所有的白色念珠菌似乎都有寄生粘膜表面的能力，所以阴道粘膜当然就是念珠菌易寄居的地方。酵母菌的附着性是由于酵母菌表面的甘露糖蛋白所致，它是通过与宿主细胞的糖蛋白的受体结合来完成。此外，疏水力和静电引力也促进附着。附着（或称粘附）作用是念珠菌粘膜定植和入侵机体的重要环节。没有附着能力的念珠菌不致病。

二、芽管和菌丝的形成

念珠菌粘附阴道粘膜上皮细胞后，菌体芽管形成或假菌丝形成。菌丝的形成是念珠菌有效获取营养的方式。同样芽管的形成增加了白色念珠菌附着于阴道或口腔上皮脱落细胞的能力，芽管及菌丝体的形成，助长了对阴道粘膜上皮的侵害，见文末插图 2-4、5、6、7、8。

念珠菌附着后发芽的关键作用是许多研究和调查急性尤其是复发性念珠菌阴道炎的研究基础。若增加或助长发芽的内源性或外源性因素，可以趋向于引起有症状的阴道炎的发生。相反，若抑制念珠菌附着后发芽，则可预防无症状的带菌妇女发生急性念珠菌阴道炎。菌丝能沿皮肤粘膜的沟隙生长，借助机械力穿过表皮或上皮细胞面再行繁殖。菌丝在皮肤粘膜感染中和在播散性感染中都是念珠菌毒力的重要组成部分。

三、分泌蛋白酶

白色念珠菌能分泌多种蛋白水解酶，如碱性磷酸酶、磷脂

酶和分泌性门冬酰蛋白酶等。上述各种水解酶有助长芽管穿透到完整的粘膜上皮细胞。

急性念珠菌阴道炎患者比无症状的带菌者蛋白溶解作用为强。

四、菌落的转换

同一株白色念珠菌可在某些条件下出现几种菌落形态，为高频率可遗传的表型变异。白色菌落转换为不透明菌落，不透明菌落中的细胞与原来的白色菌落中的细胞不但在表型上不同，而且对真菌药物的抗药性升高，具有新的毒力，包括附着能力，发芽能力，产生蛋白酶和形成菌丝体的能力都增加。不透明细胞似乎是一种特别的、侵犯组织的暂时状态。菌落转换通过供给侵犯身体不同部位的能力和改变了的抗原性，增加念珠菌的致病力。

外阴阴道念珠菌病的发病机制除上述的附着、发芽、蛋白酶和菌落转换外，还存在炎性反应。念珠菌菌体成分可激活补体旁路途径，产生补体趋化因子和过敏毒素，致局部血管扩张、通透性增高，局部水肿和炎性细胞浸润。吞噬细胞在局部聚集，并吞噬细菌，同时释放溶酶体酶类，致局部组织损伤。

念珠菌可在健康无症状妇女的阴道内寄居，寄居率变化范围较大，为10%~55%，在年轻、非妊娠、绝经前妇女中寄居率为15%~25%。临床已观察到无症状的寄居和培养连续几个月，可发现有阳性的妇女。未成年和绝经后妇女对念珠菌的寄居有一定的抵抗力，这提示阴道内环境有显著的不同，也提示感染与激素的依赖性，尤其是与雌激素有关。

念珠菌初定居时，在数量上仍较少，主要呈酵母相，致病

时转化为菌丝相。从无症状的带菌者和明显阴道炎妇女所分离出的念珠菌的区别见表 2-1。

表 2-1 无症状的阴道寄居和有症状的阴道炎的比较

	无症状的寄居	有症状的阴道炎
念珠菌菌株类型	相同的	相同的
主要表型	芽生孢子和发芽	芽管和菌丝
菌数	$\leq 10^3$ /ml	$\geq 10^4$ /ml
分解蛋白质活动度	++~+++	++++~+++++
白色/不透明的菌落	少数呈不透明	大多呈不透明

助长念珠菌在阴道内寄居的因素很多，对念珠菌性阴道炎的发生有关或对其有促进作用。不同因素可通过改变阴道的微生态环境而促进酵母菌的芽生繁殖、发芽、菌落转换而转变为阴道炎。

念珠菌阴道炎发病机制的关键问题是无症状的阴道寄居是如何转变为有症状的外阴阴道念珠菌病。在无症状的带菌状态下，念珠菌主要呈非菌丝状态，细菌数量相对较少，在此情况下，念珠菌与寄居处有保护作用的菌丝存在，以及其局部防御机制之间保持巧妙的平衡。当存在使念珠菌毒性增强的因素或局部防御机制减弱时，就会出现有症状的阴道炎。其可用下图简单表示（图 2-9）。

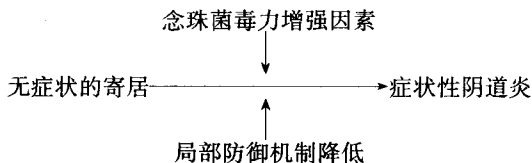


图 2-9 念珠菌阴道炎的致病过程图

近年在研究念珠菌阴道炎时发现雌激素与本病的发生关系

十分密切。动物实验证实每周给小鼠注射雌激素 72 小时后，阴道内和小肠内接种一定数量白色念珠菌，几周后发现，雌激素处理过的小鼠的阴道和小肠念珠菌接种菌落水平明显升高，其结果证实，雌激素可以加强白色念珠菌的接种和持续感染；雌激素在感染后 2 周内延迟性超敏反应（delayed type hypersensitivity, DTH）被抑制，持续感染时，出现 DTH，并与全身细胞免疫有关（Hamad 等，2002 年）。同样给予小鼠外源性雌激素，可形成假发情期，此时小鼠阴道念珠菌感染率和荷菌量均与雌激素浓度呈正相关。

临床上 Dennerstein（2001 年）在探讨 VVC 与阴道的雌激素水平关系时发现，绝经后妇女应用雌激素与白色念珠菌的发生有密切关系。雌激素刺激阴道上皮细胞成熟，产生糖原，提供有吸引力的底物，以供白色念珠菌生长。口服避孕药妇女中调查结果显示，阴道念珠菌检出率也增加，因避孕药中雌激素含量增加。

阴道上皮细胞是直接和念珠菌接触的宿主细胞，它是宿主局部防御念珠菌感染的重要机制，一般认为高水平雌激素使阴道粘膜葡萄糖含量增加，为念珠菌提供碳源，从而促进了念珠菌的生长；另外，在雌激素作用下，柱状上皮向复层鳞状上皮转化，使得上皮更易被粘附和有利于念珠菌生长。

雌激素可促进白色念珠菌的生长及芽管的形成，念珠菌芽管的生成途径可通过 MAP 途径或 cAMP 途径实现。钙离子通道阻滞剂可以剂量依赖性地抑制白色念珠菌的芽管形成，而雌激素可以通过 MAP 途径调节钙通道而发挥作用。雌激素还可上调念珠菌细胞内热休克蛋白 hsp90 及念珠菌耐药基因 *cdrl* 的 mRNA。hsp90 是念珠菌的一个毒力因子，雌激素可导致 hsp90 的释出。Cdrl 与某些念珠菌中对唑类药物耐药有关，