

中国妇科生殖道感染 诊治策略

ZHONGGUO FUKU SHENGZHIDAO GANRAN
ZHENZHI CELÜE

主 编 © 刘朝晖 廖秦平



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

ZHONGGUO FUKU SHENGZHIDAO GANRAN
ZHENZHI CELÜE

中国妇科生殖道感染 诊治策略

主 编 刘朝晖 廖秦平
副主编 张 岱 刘宏图
编 委 樊尚荣 董 悦 薛凤霞 张帝开



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

中国妇科生殖道感染诊治策略/刘朝晖,廖秦平主编. —北京:人民军医出版社,2011.1
ISBN 978-7-5091-4292-9

I. ①中… II. ①刘…②廖… III. ①女生殖器—感染—诊疗 IV. ①R711.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 223331 号

策划编辑:郭伟疆 崔玲和 文字编辑:李 坚 责任审读:伦踪启

出 版 人:石 虹

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8031

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:9.75 字数:178 千字

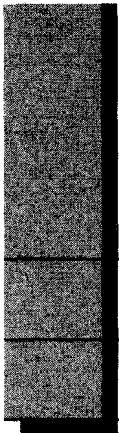
版、印次:2011 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~3000.

定价:30.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



— 内容提要

本书详述了阴道、宫颈、盆腔感染性疾病的诊治策略,讲解了各种感染性疾病的病原学、致病机制、临床症状、常用检查技术、诊断治疗、并发症处理等内容,旨在规范我国医师的临床诊治。书中还摘要介绍了美国治疗方案供国内医师参考。本书内容翔实、简明实用,代表了我国妇科感染性疾病诊治的较高水平,适合妇产科医师阅读,也可供专科医师培训使用。

目 录

第 1 章 阴道感染性疾病	1
第一节 阴道微生态环境与感染	1
第二节 外阴阴道念珠菌病	8
附录 A 中国外阴阴道念珠菌病诊治规范	19
附录 B 美国外阴阴道念珠菌病治疗方案	22
第三节 细菌性阴道病	24
附录 C 中国细菌性阴道病诊治规范	29
附录 D 美国细菌性阴道病治疗方案	30
第四节 滴虫阴道炎	32
附录 E 中国滴虫阴道炎诊治规范	35
附录 F 美国滴虫感染的治疗方案	36
第五节 老年性阴道炎	38
第六节 非特异性阴道感染	39
第七节 混合性阴道感染	42
第 2 章 宫颈感染性疾病	46
第一节 宫颈感染概述	46

中国妇科生殖道感染诊治策略

第二节	宫颈人乳头瘤病毒感染及相关疾病的诊治	51
第三节	宫颈的淋病奈瑟菌感染	71
第四节	宫颈的沙眼衣原体感染	75
第五节	支原体与宫颈感染	79
第六节	宫颈的其他致病原感染	82
第七节	美国宫颈感染治疗方案(摘要)	86
第3章	盆腔炎症性疾病	94
第一节	概述	94
第二节	病原学	95
第三节	致病机制及病理表现	101
第四节	高危因素	103
第五节	临床表现	105
第六节	常用的检查技术	106
第七节	诊断	109
第八节	治疗	112
第九节	病证处理	114
第十节	并发症	115
第十一节	中药治疗	117
第十二节	中国盆腔炎症性疾病诊治规范	119
第十三节	美国治疗方案	124
第十四节	相关的国内外大型试验	128
参考文献		133

第 1 章

— 阴道感染性疾病

第一节 阴道微生态环境与感染

一、阴道微生态环境

女性下生殖道为开放性腔道,是人体内重要微生态区,正常情况下是以乳杆菌等优势菌为主组成微生态动态平衡系统。近年来,人们研究了女性健康和病理状态下的阴道微生态,如细菌性阴道病、外阴阴道念珠菌病和滴虫阴道炎等,证明阴道微生态是一个非常敏感的系统,在受到内源性和外源性因素影响时,很容易发生改变。阴道微生态包括以下几个方面。

(一) 外阴及阴道的解剖及生理特点

两侧小阴唇自然合拢,遮掩阴道口、尿道口;阴道口闭合,阴道前后壁紧贴;女性阴道壁是由完整的复层扁平上皮细胞构成,它们能随着体内雌激素水平的升高而不断增殖、加厚,也随内分泌周期的变化而周期性地脱落。阴道内没有发现分泌性腺体,但分泌物可来自前庭大腺、尿道旁腺、子宫颈黏液、子宫内膜和输卵管等部位,甚至以“出汗”的方式从黏膜下层渗出。健康女性阴道分泌物是酸性的,

宫颈黏液栓是碱性的。阴道分泌物受雌激素水平的影响并在月经中期随雌激素水平升高而增加,分泌物中 90%~95% 的是水、无机盐、有机盐、尿素、糖类和其他大分子物质。这些解剖生理特点形成了自然的防御功能。

(二)正常菌群

阴道内正常菌群是阴道微生态研究的核心内容。早在 1892 年,Doderlein 首次发表了关于人类阴道微生态菌群的研究。Doderlein 认为,阴道微生物中仅由革兰阳性杆菌构成,即乳杆菌。随着对阴道菌群研究的不断深入,人们发现健康女性的阴道菌群是由多种厌氧菌和需氧菌构成的。正常状态下,阴道内存在多种微生物。目前,阴道分泌物中已分离到 50 多种微生物,其中最重要的是乳杆菌,它在健康女性的阴道排出物标本中分离率高达 50%~80%。现已确定定植于正常阴道内的微生物群主要由细菌、真菌、原虫和病毒组成,它们主要栖居于阴道四周的侧壁黏膜皱褶中,其次在穹窿部,部分在宫颈。包括革兰阳性需氧菌,如乳杆菌、棒状杆菌、非溶血性链球菌、肠球菌及表皮葡萄球菌;革兰阴性需氧菌有大肠埃希菌、加德纳菌。厌氧菌包括梭状芽胞杆菌、消化链球菌、类杆菌及梭形杆菌等。正常状态下,阴道内厌氧菌与需氧菌的比例为 10:1,二者处于动态平衡状态。此外,还有一些病原体,如 *Mobiluncus* 菌、支原体及假丝酵母菌等。由于年龄、妊娠等因素的变化,不同微生物种群之间存在着相续演替的过程。各种病原体通过黏附机制定植于阴道壁黏膜。有一些寄生菌能合成所谓粘连素存在于细胞表面,经粘连素介导,细菌能与阴道上皮角质细胞的受体结合。另外,在正常情况下,细菌与阴道壁上皮细胞均携带负电荷,同性相斥,不易黏附;但在酸性环境下能减少细胞表面的负电荷,有助于黏附的发生。

在育龄期健康女性正常阴道菌群中,乳杆菌占优势。乳杆菌为革兰阳性大杆菌,无芽胞,细长弯曲或呈球杆状、杆状,单个、成双或链状,无动力,微需氧或兼性厌氧,但在厌氧环境下生长更好,最适生长温度为 35~38℃,每克阴道分泌物含有 $10^7 \sim 10^8$ CFU 乳杆菌。乳杆菌属包括许多种或亚种,而且形态也是千差万别的。Seppo Salmie 等报道阴道内可分离出 100 多种乳杆菌,包括惰性乳杆菌(*L. iners*)、卷曲乳杆菌(*L. crispatus*)、加氏乳杆菌(*L. gasseri*)、詹氏乳杆菌(*L. jensenii*)、嗜酸乳杆菌(*L. acidophilus*)、发酵乳杆菌(*L. fermentum*)、植物乳杆菌(*L. plantarum*)、短乳杆菌(*L. brevis*)、干酪乳杆菌(*L. casei*)、阴道乳杆菌(*L. vaginalis*)、德氏乳杆菌(*L. delbrueckii*)、唾液乳杆菌(*L. salivarius*)、路乳杆菌(*L. reuter*)和鼠李糖乳杆菌(*L. rhamnosus*)等。许多学者通过不同的分子生物学方法证实了卷曲乳杆菌(*L. crispatus*)、加氏乳杆菌(*L. gasseri*)、惰性乳杆菌(*L. iners*)和詹氏乳杆菌(*L. jensenii*)是育龄女性阴道内最多见的菌群。主要产 H_2O_2 的菌种为卷曲乳杆菌、格氏乳杆菌、詹氏乳杆菌和嗜酸乳杆菌。

阴道内正常存在的乳杆菌对维持阴道正常菌群起着关键的作用。阴道鳞状上皮细胞内的糖原经乳杆菌的作用,分解成乳酸。使阴道的局部形成弱酸性环境($\text{pH} \leq 4.5$,多为 $3.8 \sim 4.4$),可以抑制其他寄生菌的过度生长。此外,乳杆菌通过替代、竞争排斥机制阻止致病微生物黏附于阴道上皮细胞;同时,分泌过氧化氢、细菌素、类细菌素和生物表面活性剂等抑制致病微生物生长,从而维持阴道微生态环境的平衡(图1-1)。

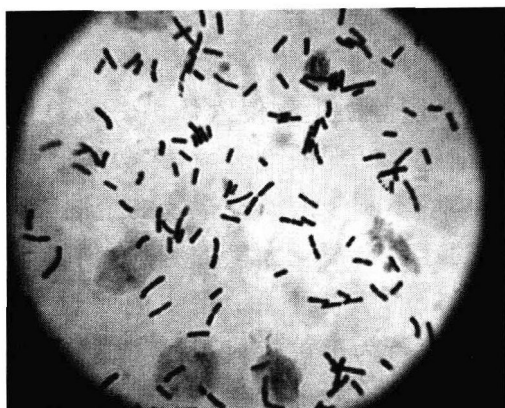


图1-1 正常阴道微生态

最近,新的研究表明,在 $60\% \sim 70\%$ 健康妇女阴道内乳杆菌是优势菌群,而另一些无症状妇女(尤其是绝经后、哺乳期女性)阴道内乳杆菌是缺乏的,而其他一些产乳酸的细菌成为了优势菌群,如奇异菌属、巨球菌属、纤毛菌属等。这些乳酸菌与乳杆菌有相似的作用,能产生乳酸、细菌素、过氧化氢等代谢产物,具有很强的抑菌作用,从多层面调节着阴道内正常菌群的功能,在维持阴道微生态平衡,防御生殖道感染方面发挥了至关重要的作用。

(三)宿主和菌群间及菌群与菌群之间相互作用

宿主和菌群之间及菌群与菌群之间是相互制约、相互作用、相互依赖的对立统一,或是共生关系或是拮抗关系,共处于阴道的微生态环境中,保持着一种协调、平衡的状态。雌激素水平、月经、妊娠和年龄等因素,会使阴道微生物群随之发生改变,在生理范围内波动有利于宿主适应环境。月经开始后需氧菌和兼性厌氧菌的活菌数不断减少,直至比下次月经前约少100倍,而专性厌氧菌的数量却始终保持不变。随着年龄的增加、衰老的出现,阴道乳杆菌的分离率不断减少,导致 pH 随之升高,阴道的酸性环境被破坏,使白色假丝酵母菌、棒状杆菌和乳杆菌等随着年龄的增加而减少,相反阴道内B族链球菌、金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌随着年龄的增长而增多。

(四)局部免疫

女性生殖道局部免疫系统也属于黏膜免疫系统,其特点是生殖道黏膜表面含有大量SIgA,发挥局部免疫防御作用。此外,还有少量的T淋巴细胞和B淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞,维持生理水平的免疫活动,保护女性生殖道免遭病原微生物等抗原的侵袭。其中主要是阴道黏膜对微生物的免疫反应,可分为非特异性免疫和特异性免疫。

1. 阴道抗感染的非特异性免疫 阴道非特异性免疫主要包括屏障结构、吞噬

细胞及细胞因子。

(1)阴道黏膜屏障结构:①机械阻挡作用,完整的阴道黏膜可有效地防止细菌、真菌等微生物侵入体内。一旦阴道黏膜受损,阴道内的微生物便可黏附于宿主细胞。②弱酸性环境,多数病原菌生长的最佳酸碱度是 pH7.2~7.6,阴道的弱酸环境不利于病原微生物的定居繁殖。③正常菌群拮抗作用,在阴道内大量乳杆菌的存在会消耗大量的糖原,使其他微生物的营养减少,生长受抑制。大量乳杆菌形成的菌膜可保护宿主的阴道壁,使其不受其他微生物的侵害。但阴道冲洗、性交等行为都可造成阴道黏膜轻微的破损,酸碱度改变,细胞因子被稀释等,从而破坏了阴道的屏障作用。

(2)吞噬细胞:包括中性粒细胞和单核吞噬细胞两大类。当病原体突破黏膜屏障后,吞噬细胞从毛细血管中逸出,聚集到病原体部位,发挥其吞噬作用。一般情况下,病原体可被吞噬消灭,只有毒力强、数量多的病原体才能进入血液或其他器官,再由血液和其他器官的吞噬细胞继续进行吞噬杀灭作用。

(3)细胞因子:当外界微生物入侵时,生殖道上皮细胞会分泌具有杀伤作用的细胞因子和抗微生物肽,如 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 及人类防御素、溶菌酶、钙卫蛋白、富组蛋白等,同时促进局部特异性细胞免疫的建立。

研究发现,在不同的阴道感染状态下,阴道内人类防御素 5 水平有明显升高,也提示先天性免疫因子人类防御素 5 参与了内生殖道感染的发病过程。研究亦发现,甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)存在于女性阴道内,可以与线索细胞和真菌结合,可能在女性生殖道的局部免疫防御中起到了重要作用。MBL 与病原体结合后,能与吞噬细胞凝集素受体结合,启动吞噬过程。最近研究证实,阴道局部 MBL 的浓度在患外阴阴道念珠菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)时升高,可能参与了机体的免疫防御反应,并有助于感染微生物的清除。

国内已有用组织块培养法成功培养人阴道上皮原代细胞,并因此了解到人阴道上皮细胞有先天性抗白色假丝酵母菌作用。白色假丝酵母菌感染人阴道上皮细胞时, TNF- α 和 IL-10 的分泌量均有增加, IL-2 和 IL-8 的分泌量无变化。

2. 阴道抗感染的特异性免疫 特异性免疫包括细胞免疫和体液免疫。分别由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞介导。

(1)细胞免疫:是由多种细胞相互作用的结果,免疫细胞间相互作用导致多种细胞因子的释放。Th1 类细胞因子包括 IL-2, IFN- γ , IL-12 和 TNF- β 等,通过促进 NK 细胞及巨噬细胞活化和增殖,介导细胞免疫。Th2 类细胞因子包括 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 和 IL-13 等,其主要功能在于刺激 B 淋巴细胞增殖,并产生抗体,介导体液免疫应答。Th1 与 Th2 具有交叉调节作用,两者相互抑制。

一般的研究认为,阴道感染与细胞介导的免疫状态有关。研究结果表明,不

同的阴道感染状态下,阴道内 IFN- γ , IL-5, IL-2, IL-13, IL-8 等水平有不同程度的升高或降低,说明在阴道感染状态下,阴道局部细胞免疫功能也发生了一定的变化。

(2)体液免疫:体液免疫是机体免疫防御体系中的重要组成部分,其在机体抵御病原微生物感染过程中起着重要作用。正常情况下,阴道内都可检测到 IgG, IgM, IgA 及 IgE,一般均处于正常水平,特别是 SIgA。国内外多项研究表明,阴道感染组的 SIgA 及 IgG 较正常对照组均明显升高,推测体液免疫在抗感染中可能有一定的作用,但其确切作用机制还需要进一步的研究。SIgA 是分泌液中存在的一种主要抗体,并且是抵御细菌和病毒入侵的第一道防线。女性生殖道含有丰富的浆细胞,产生大量 SIgA,对生殖道黏膜的感染起到防御作用。

二、阴道微生态异常与感染

阴道内各种微生物之间的相互制约、相互作用、相互依赖以及阴道局部的免疫状态,使微生物群与宿主、环境保持着协调、动态的平衡。下列情况有可能影响阴道生态系统的平衡。

1. 性激素 如月经期前后雌激素水平降低,导致阴道内 pH 上升,有利于厌氧菌及一些微生物的生长。
2. 避孕产品 某些杀精子的避孕药膏对乳杆菌有毒性作用。
3. 药物 多种药物(如广谱抗菌类药物)可杀灭或抑制乳杆菌,从而影响阴道的内环境。
4. 感染 如妇女在无保护性交的情况下,感染了性传播感染(STI)等,可干扰阴道内原有菌群比例而导致菌群失调。

在阴道局部情况异常的状态下,如果有致病微生物的入侵和大量繁殖,就会引发阴道的感染,常见的阴道感染有真菌感染(外阴阴道念珠菌病,即俗称的真菌性阴道炎)、细菌性阴道病、滴虫阴道炎、需氧菌阴道炎(以往称非特异性阴道炎)、混合性阴道炎等。老年性阴道炎和幼女性阴道炎均为雌激素水平较低而引起的感染,多属于非特异病原微生物引起的感染。

三、目前诊断阴道微生态状态的常用方法

利用微生物学的基础理论以及临床妇产科感染性疾病研究的结果,我们建立了阴道微生态评价体系。阴道微生态评价体系是通过描述阴道菌群的密集度、多样性、优势菌、机体炎性反应和原因菌形态学五个方面,并结合阴道 pH 及过氧化

氢、白细胞脂酶等功能指标对阴道微生境进行全面评价。

阴道菌群的密集度指标本(微生境)中细菌分布、排列的密集程度,结合标本来源的微生境容积的大小,可以反映出某微生态区域中菌群总生物量的大小。密集度是一个量的概念,菌群分析得出的每克或每毫升标本中的菌落数,实质上就是细菌的密集度。分级标准包括4级,Ⅰ级(记为“+”):油镜(放大倍数 10×100)观察每视野平均细菌数 $1\sim 9$ 个,经换算标本中的细菌数为 $10^5\sim 10^6/\text{ml}$;Ⅱ级(记为“++”):油镜(放大倍数 10×100)观察每视野平均细菌数 $10\sim 99$ 个,经换算标本中的细菌数为 $10^7\sim 10^8/\text{ml}$;Ⅲ级(记为“+++”):油镜下每视野平均细菌数在100个以上,光镜下观察细菌满视野,经换算此时标本中的细菌数为 $10^9\sim 10^{10}/\text{ml}$;Ⅳ级(记为“++++”):油镜下观察细菌聚集成团或密集覆盖黏膜上皮细胞,标本中细菌数在 $10^{10}/\text{ml}$ 以上。

阴道菌群多样性指菌群中所有细菌种类的多少,这也是一个非常重要的指标。分4级,Ⅰ级(记为“+”):能辨别 $1\sim 3$ 种细菌;Ⅱ级(记为“++”):能辨别 $4\sim 6$ 种细菌;Ⅲ级(记为“+++”):能辨别 $7\sim 10$ 种细菌;Ⅳ级(记为“++++”):能辨别11种以上细菌。

机体炎性反应是指观察阴道局部有无炎症,观察指标为有无白细胞、脓细胞渗出以及有无吞噬现象等,可在一定程度上反映出菌群的致病性。

密集度、多样性、优势菌、炎性反应、pH及产过氧化氢功能,以上任何一项出现异常即可诊断微生态失调。

微生态评价体系可以一次性快速诊断临床常见的阴道炎症,如细菌性阴道病、外阴阴道念珠菌病、混合性感染,最重要的是还可以对目前临床上有白带增多、外阴瘙痒等症状而无特殊病原菌,以现有方法难以诊断的阴道炎症患者进行微生态评价,从而达到指导临床治疗的目的。在疾病诊断的同时,通过菌群和功能检测能快速给临床医生以预见性的提示。这样,一方面可以减少因症状消失而停止治疗的“表面”治愈,也避免因有症状而反复持续用药的过度治疗。它超越了现有阴道感染性疾病的诊治理念,将以杀灭微生物为主的治疗方法变为增加益生菌、恢复阴道正常微生态环境为目的的新型治疗理念,推动了由生物医学的杀菌时代向生态医学的促菌时代转变。它的实施推广,将给现有阴道炎症的诊断带来革命性的进步。

最近的研究显示了正常无阴道感染女性的阴道微生态情况:菌群正常者占68.7%,而菌群密集度多在 $++\sim +++$,占97.7%;菌群多样性多在 $++\sim +++$,占94.6%;优势菌以革兰阳性大杆菌(即乳杆菌)为主,占99.9%,其中乳杆菌功能正常者占73.6%;有2.58%的真菌定植;pH <4.5 者占72.1%。值得指出的是,在无阴道感染的妇女中仍存在31.3%的异常菌群,主要包括菌群异常、菌群抑制、菌

群增殖过度。菌群异常主要是指优势菌不是乳杆菌,依次为革兰阳性小杆菌(58.0%)、革兰阳性球菌(23.5%)。菌群抑制是指缺乏优势菌,以及菌群多样性在十及以下。这样的妇女阴道内相对菌群较少,容易罹患一些微生物的感染。菌群增殖过度是指优势菌仍为乳杆菌,但菌群密集度高,多为+++~++++,是乳杆菌增殖过度的一种状态,也可以表现为阴道分泌物增多,可以出现因白带增多而引起的轻度瘙痒。

四、恢复阴道正常微生态环境的方法及措施

乳杆菌活菌制剂是从人体或动物阴道中分离的乳杆菌,经过体外人工繁殖后制成的活菌制剂。它能调整阴道菌群,维护阴道微生态平衡,从而起到防治阴道感染性疾病的作用。以乳杆菌活菌制剂为主的微生态疗法则是通过扶植乳杆菌等正常菌群,拮抗致病菌或条件致病菌,来调整和恢复微生态平衡的一种预防和治疗方法。

Reid G 等报道,一项随机对照试验分析表明,37.0%妇女经过每日口服鼠李属乳杆菌 GR-1 和发酵乳杆菌 RC-14 治疗后从无症状的细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)菌群恢复为正常的乳杆菌定居的菌群,而对照组为 13.0%;在治疗后 28d 及 60d 检测,发现在乳杆菌治疗组中更多的妇女检测到乳杆菌,而无不良反应。王素英等对 70 例复发性细菌性阴道病患者分别应用活性乳杆菌制剂和甲硝唑进行治疗,短期疗效差异无显著性,但应用乳杆菌制剂治疗后 1 个月及 3 个月复发率明显低于应用甲硝唑栓剂组,前者分别为 0、5.9%,而后者分别为 33.3%,43.3%,治疗后阴道乳杆菌的恢复程度也明显优于甲硝唑组。徐雁对 125 例滴虫阴道炎(trichomonal vaginitis, TV)患者分别应用活性乳杆菌制剂和甲硝唑予阴道治疗,疗效差异无显著性,但前者不良反应明显少于后者。

目前商品化的乳杆菌活菌制剂保存期短、种属特异性差、定植力不强,以致疗程长、起效慢、效果不理想,亟须进一步完善和发展。

除乳杆菌活菌制剂外,乳杆菌代谢产物(含有脂肪酸、乳酸菌素、硬脂酸等多种抗菌物质)也应用于阴道感染的治疗。汪剑萍等报道,对 57 例 VVC 患者分别给予乳杆菌代谢产物及硝酸咪唑栓进行阴道治疗,两组均能使白色假丝酵母菌数量在治疗后显著下降,但前者对乳杆菌无显著性影响,而后者使乳杆菌数量下降,差异有显著性。两组对 VVC 1 个疗程治愈率及 1 个月复查治愈率差异均无显著性。可见,微生态制剂(如乳杆菌活菌及其代谢产物制剂)对病原体有生物抑制作用,却不影响阴道优势菌乳杆菌的数量,对调节阴道酸性环境及微生态平衡起重要作用。另外,还有一些制剂通过调节阴道内的酸碱环境从而使阴道内成为酸性

环境来达到促进乳杆菌生长的目的。还有局部增加雌激素,帮助阴道黏膜的修复,增加阴道上皮糖原的含量(补充乳杆菌的营养),从而达到有助于乳杆菌生长的目的。

因此,乳杆菌活菌制剂为主的微生态疗法在阴道感染的治疗中逐渐被认识和应用。对阴道感染采用抗生素治疗后,及时应用乳杆菌等微生态制剂补充阴道中乳杆菌,调整和恢复阴道微生态平衡,对巩固治疗、预防复发有着一定作用。

第二节 外阴阴道念珠菌病

一、外阴阴道念珠菌病的流行病学

在所有的阴道炎症中,外阴阴道念珠菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)发病率一直居首位,主要是感染育龄期妇女。VVC的发病范围波及全世界各个地区,特别是那些热带和亚热带国家。近年来,国内外报道其发病率呈上升趋势。

发生率:VVC属常见病,围绕其发病率的研究数据不一。研究认为,大约75%的妇女一生中至少经历1次VVC,40%~50%的妇女一生将要经历多次该疾患的侵袭,其中少数妇女(大约少于10%)发展成为复发性VVC(recurrent VVC, RVVC)。据报道,在美国所有外阴阴道炎症中VVC发生率最高为39%。在中华医学会妇产科分会感染协作组2005年全国门诊人群的调查中发现:VVC占有阴道感染患者的39.31%。

美国的流行病学数据提示,约有半数的大学生至少患有1次医生诊断明确的VVC。在女大学生群体中,VVC患者人数,非洲裔美国人比白种人妇女多。对于VVC的发作,年龄因素也是一个重要的危险因素,与20多岁年龄段和初次性行为有关;且首次感染与初次性行为年龄有关。

在月经来潮之前很少有VVC发作,VVC发病率一般在20岁开始出现大幅度上升,在40岁左右达到最高峰。研究调查2000名美国妇女发现,VVC发病主要集中在18~44岁这个年龄段。

二、常见致病微生物

白假丝酵母菌及少数非白假丝酵母菌是引发VVC的主要致病真菌。在200

多种假丝酵母菌中,白假丝酵母菌(*Candida albicans*)、热带假丝酵母菌(*C. tropicalis*)、近平滑假丝酵母菌(*C. parapsilosis*)、光滑假丝酵母菌(*C. glabrata*)、克柔假丝酵母菌(*C. krusei*)、季也蒙假丝酵母菌(*C. guilliermondii*)、皱褶假丝酵母菌(*C. rugosa*)、解脂假丝酵母菌(*C. lipolytica*)、葡萄牙假丝酵母菌(*C. lusitaniae*)、乳酒假丝酵母菌(*C. kefyr*)、都柏林假丝酵母菌(*C. dubliniensis*)等都具有感染人类的可能性(图1-2)。

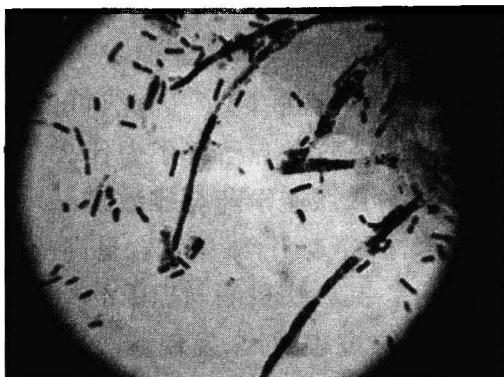


图1-2 阴道微生态下的假丝酵母菌菌丝

研究已证实,白假丝酵母菌是绝大多数有症状的外阴阴道假丝酵母菌病发作的主要原因。在复发性外阴阴道念珠菌病患者中,有超过90%的病例是由白假丝酵母菌引起的。

大多数菌株对于常见的抗真菌药物敏感,少部分有耐药现象。应注意,目前唑类药物其性质是抑制真菌。研究发现,在RVVC患者中,少数的假丝酵母菌株可以滞留在阴道,甚至在治疗期间也可以滞留在阴道中;阴道为相同菌株的再次复发、再感染提供了一个真菌存储地。

三、好发因素

VVC临床上多见于孕妇、患糖尿病妇女、使用皮质类固醇激素或免疫抑制药的妇女、使用了大量广谱抗菌类药物治疗之后引起阴道内菌群失调的妇女。当阴道内糖原增多、酸度上升,真菌大量生长。处于青春期前的妇女和老年女性真菌阴道炎则很少发病,这与该阶段女性阴道内雌激素水平低下,pH上升呈碱性而不利于真菌生长有关。

(一)妊娠

1. 妊娠期间阴道更易于感染,其导致的结果是,阴道菌落数目增多,阴道炎发病率升高。

2. 临床上发病以妊娠期第3个月胎盘形成后雌激素水平最高的妊娠晚期为多。在妊娠期的第7,8,9个月(third trimester),这个阶段发病率达到最高,同时,妊娠期间,有症状的复发也更常见。

3. 普遍认为,对于假丝酵母菌的生长和芽生,阴道环境中高水平的生殖激素和糖原为其提供了极佳的碳源。

4. 另有研究认为,雌激素提高了阴道上皮细胞对假丝酵母菌黏附的亲合力。体外研究已证实,这些雌激素与促进假丝酵母菌属的联结、提高菌丝体构成的能力和毒力的存在有关。因此,可以推断,高水平的生殖激素在妊娠期直接提高了真菌毒力。这一点解释了为什么在妊娠期间治愈率下降的现象。

(二)口服避孕药与雌激素

1. 研究表明,雌激素含量高的口服避孕药会导致阴道白假丝酵母菌菌落聚集率上升。其致病机制与以上介绍的妊娠期发病机制相同。

2. 研究表明,未发现雌激素含量低的口服避孕药引发外阴阴道念珠菌病发病率的上升。

3. 在 VVC 发病机制中,内源性和外源性雌激素均发挥作用。流行病学资料显示,在初潮前的女性中 VVC 很少发病,在绝经后的女性中发生率呈下降趋势。

(三)糖尿病

1. 糖尿病患者发生 VVC 的可能机制

(1)高血糖诱导所致的改变:包括中性粒细胞的无目的性迁移,降低趋化作用、吞噬作用和杀死微生物。这些提高了糖尿病患者出现 VVC 的敏感性。

(2)阴道组织中血糖水平的提高,促进了真菌的黏附和生长。糖尿病患者与非糖尿病患者相比,阴道上皮细胞结合白假丝酵母菌具有更大的倾向性。

(3)无论是在绝经前期还是绝经后期,或者妊娠期,在高血糖($10\sim 11\text{mmol/L}$)时,可以损害机体的宿主防御机制,导致中性白细胞随机性迁移、趋化作用、吞噬作用和微生物杀伤。这些反应的机制目前尚不清楚。

(4)在糖尿病患者,调理素的活性也可以被影响。当葡萄糖结合于补体 C3,抑制了自身对于抗原的联结。

(5)不同的假丝酵母菌属在毒力上的不同,可能也影响糖尿病患者免疫细胞的吞噬作用。有研究发现,从正常人身上提取的淋巴细胞提示,它们在对于吞噬毒力株和非毒力株能力上没有区别;在这项研究中,从糖尿病患者身上提取的淋巴细胞显示,非毒力株的吞噬作用没有损伤,但是对比正常组,毒力株的吞噬作用受损了。

2. 一般认为

(1)女性糖尿病患者,更容易发生阴道假丝酵母菌菌落聚集。

(2)未控制好的女性糖尿病患者易于发生症状性阴道炎。

(四)应用抗菌类药物

1. 系统性应用抗菌类药物期间或之后,常可观察到有症状的阴道炎症。

2. 系统性应用抗菌类药物,可以减少正常的保护性阴道细菌菌落。广谱抗菌类药物,如四环素、氨苄西林、头孢菌素类等药物主要加重阴道炎症状,不仅仅使

有症状的阴道炎经常发生,而且会导致阴道菌落数率上升,从10%上升到30%。

3. 许多研究表明,抗菌类药物的使用对于孤立和再次出现的VVC,是一种可预见的参与因素。其机制可能是抗菌类药物诱导减少乳杆菌,从而促使假丝酵母菌过度生长。然而,阴道乳杆菌存在和VVC之间未发现确切联系,但并不排除其他机制存在的可能性。

(五)乳杆菌减少或缺乏

当今,对于乳杆菌与假丝酵母菌之间作用的认识,主要包括营养竞争;假丝酵母菌对阴道上皮细胞的黏附对乳杆菌的干涉影响;乳杆菌合成细菌素,进而抑制了假丝酵母菌的扩增和芽生;抗生素诱导刺激直接对假丝酵母菌生长动力学的影响。

(六)应用肾上腺糖皮质激素

肾上腺糖皮质激素应用时间较长或者用量较大时,可减低吞噬细胞的作用,易导致机体免疫功能下降;同时,还可抑制抗体的生成,降低了体液免疫反应。这些均可引起菌群失调,使得假丝酵母菌易于生长繁殖而致病。

(七)灌洗和女性卫生产品

1. 尚无研究确定灌洗和VVC之间的关系。但Spinillo等人报道,灌洗是VVC复发的一项危险因素。

2. 灌洗可以通过减少阴道内乳杆菌的量,而导致VVC发生的危险增加。

(八)其他可能的因素

1. 不透气的衣物。
2. 铁缺乏。
3. 女性用品。
4. 化学接触、局部过敏或者高度敏感反应。
5. 性行为。

四、发病机制

发病机制包括假丝酵母菌和宿主两个方面的原因。

感染的发生是病原体、宿主和环境相互作用的结果。病原体入侵机体后能否致病取决于其毒力、数量、入侵途径以及宿主对于病原体的防御力以及外界因素的影响。

菌体的形态变化、对宿主组织的吸附、假丝酵母菌毒素以及酶的作用等被认为是感染因子。