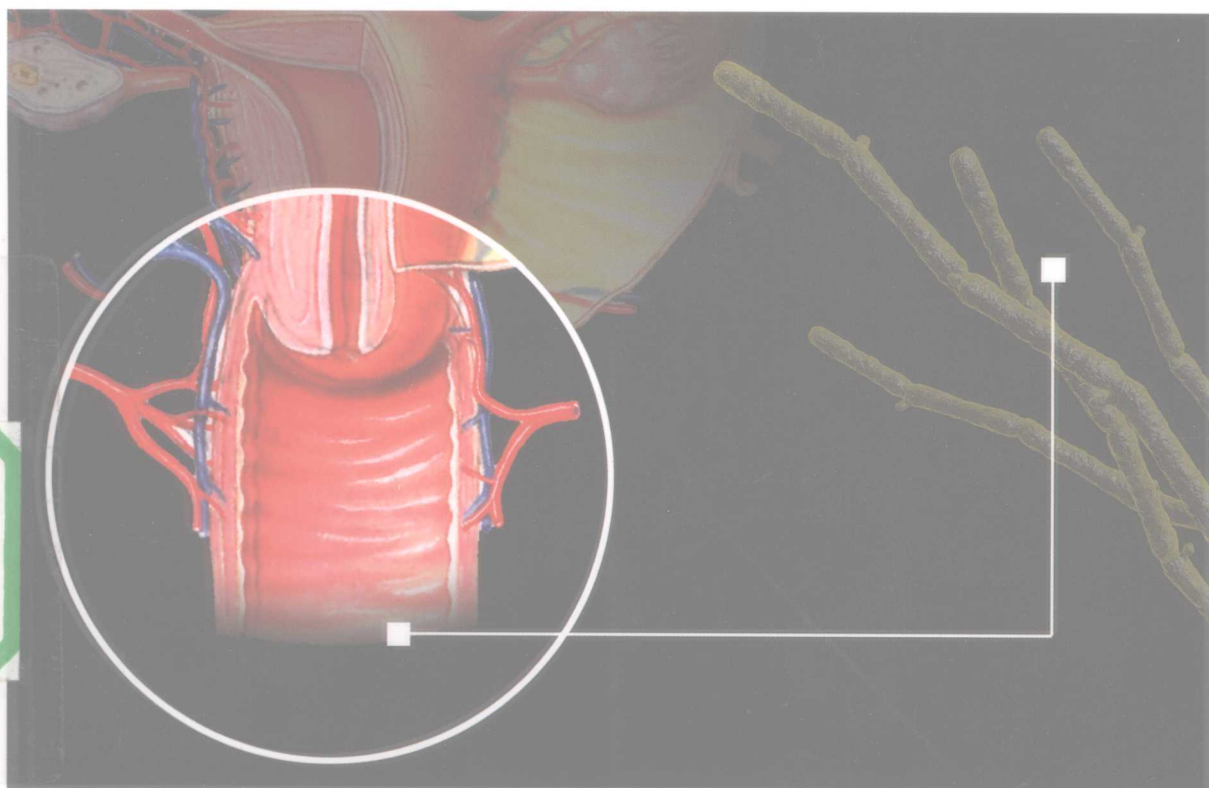


中国阴道感染性疾病 诊治策略

The management of vagin
infectious diseases
in China

编著 刘朝晖 廖秦平



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

中国阴道感染性疾病 诊治策略

主编 廖卫华 廖志平



人民卫生出版社

中国阴道感染性疾病 诊治策略

ZHONGGUO YINDAO GANRANXING JIBING ZHENZHI CELÜE

编 著 刘朝晖 廖秦平



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北京

图书在版编目(CIP)数据

中国阴道感染性疾病诊治策略 / 刘朝晖, 廖秦平编著. — 北京: 人民军医出版社, 2009.7
ISBN 978-7-5091-2763-6

I. 中… II. ①刘…②廖… III. 阴道疾病—诊疗 IV. R711.73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 092386 号

策划编辑: 郭伟疆
崔玲和 文字编辑: 王久红 责任审读: 刘平
出版人: 齐学讲

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

印装: 中国电影出版社印刷厂
开本: 710mm × 1010mm 1/16
印张: 4.5 字数: 100 千字
版、印次: 2009 年 7 月 第 1 版 第 1 次印刷
印数: 0001 ~ 5000
定价: 28.00 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

本书重点介绍了阴道微生态环境与感染、外阴阴道假丝酵母菌病、细菌性阴道病、滴虫阴道炎、老年性阴道炎、非特异性阴道感染、混合阴道感染的临床诊治策略。内容翔实、简明实用，充分反映了我国阴道感染性疾病诊治的较高水平，适合初、中级妇产科医师阅读参考。

专家介绍

刘朝晖，女，主任医师，副教授，硕士生导师

1992 年于北京医科大学毕业。

1998 年于北京大学博士研究生毕业后一直从事妇产科感染性疾病的研究。

现为中华医学会妇产科分会感染协作组秘书。多年来一直坚持从事妇产科临床工作，擅长女性生殖道感染性疾病的诊治，特别是在外阴阴道念珠菌病、盆腔感染、宫颈炎诊治等方面有着丰富的临床经验。关注妇产科领域中的各种发展趋势和热点问题，不懈地进行妇产科感染和肿瘤领域的相关研究。

2001 年因“复发性外阴阴道念珠菌病的菌群分析与治疗”获得中华医学会郁金香奖。负责并完成了“211 工程”“十五”循证医学课题“中国育龄妇女下生殖道菌群分布及感染现状研究”，还参与了多项国家级感染性疾病课题研究。发表 40 余篇科研论文，编写和参与编写的书籍近 20 部，主编了《妇产科感染性疾病掌中宝》，并参与了《妇产科学》等重要教材的编写。

廖秦平，女，教授，主任医师，博士生导师

1982年毕业于北京医科大学医学系后留校一直从事妇产科工作20余年。

1994—1996年在美国得州大学医学院妇产科实验室做博士后工作。

2003年在德国弗莱堡大学医学院妇产科做高级访问学者。现担任中华医学会妇科肿瘤学会常委、中国医师协会妇产科分会副会长、中华医学会妇产科学会委员、中国性学会医学专家委员会主任委员，《中华围产医学杂志》副主编、《中国妇产科临床杂志》副主编、《国际妇产科杂志（中国版）》常务副主任。

廖秦平教授擅长妇产科感染性疾病及妇产科肿瘤的诊断及治疗，作为中华医学会妇产科分会感染协作组组长，申请并主要负责了多项国家级课题，包括“十五”国家科技攻关计划“女性下生殖道正常和不同感染状态下阴道菌群的变化和局部免疫状况的研究”以及首都医学发展基金、北京市科技计划项目等多项感染相关课题。

发表各种科研论文百余篇。主编了《妇产科学》等重要教材的编写。

目录

第1章 阴道微生态环境与感染	1
一、阴道微生态环境	1
二、阴道微生态异常与感染	5
三、目前诊断阴道微生态状态的常用方法	6
四、恢复阴道正常微生态环境的方法及措施	7
第2章 外阴阴道假丝酵母菌病	9
一、流行病学	9
二、常见致病微生物	9
三、好发因素	10
四、发病机制	13
五、分类	15
六、临床表现	16
七、实验室检查	17
八、诊断及鉴别诊断	18
九、治疗	19
十、治疗中的常见问题	20
十一、病例分析	21
附录A 中国外阴阴道假丝酵母菌病诊治规范	23
附录B 美国外阴阴道假丝酵母菌病治疗方案	27
第3章 细菌性阴道病	32
一、流行病学	32
二、常见致病原因及致病微生物	33
三、临床表现	35
四、实验室检查	35
五、诊断	35
六、处理	35
七、复发性BV	36
八、病例分析	37
附录C 中国细菌性阴道病诊治规范	40
附录D 美国细菌性阴道病治疗方案	42
第4章 滴虫阴道炎	45
一、流行病学	45
二、危害	45
三、临床表现	46

四、实验室检查	46
五、诊断及鉴别诊断	46
六、处理	46
七、预后及预防	47
八、病例分析	47
附录 E 中国滴虫阴道炎诊治规范	49
附录 F 美国滴虫感染的治疗方案	51
第 5 章 老年性阴道炎	53
一、致病原因及常见致病微生物	53
二、临床表现及诊断	53
三、处理	53
第 6 章 非特异性阴道感染	55
一、概念	55
二、需氧菌性阴道炎	55
第 7 章 混合性阴道感染	60
一、混合性阴道感染的概念及流行病学	60
二、诊断	60
三、处理	61
四、病例分析	62

第1章 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的微生态系统。近年，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、外阴阴道假丝酵母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降低而减少，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，Dederlein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。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29种之多的微生物,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5:1,二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生长于阴道壁黏膜。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。目前研究表明,健康妇女阴道内可分离出20多种乳杆菌,阴道内最常见的乳杆菌是嗜酸乳杆菌、唾液乳杆菌、发酵乳杆菌。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($pH \leq 4.5$ 多为3.8~4.4),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)。

（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、

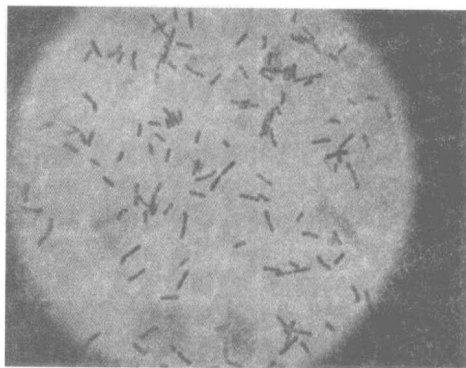


图 1-1 正常阴道微生态

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加而升高。

（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 IgA，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 pH 7.2~7.6，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、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假丝酵母菌病 (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，但其确切作用及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 许多种药物(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,感染了性传播疾病(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(外阴阴道假丝酵母菌病,也就是俗称的霉菌性阴道炎)、细菌性阴道病、滴虫阴道炎、需氧菌性阴道炎(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5个方面,并结合阴道pH、过氧化氢、白细胞酯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1~9个,经换算标本中的细菌数为 $10^5\sim 10^6$ 个/ml;II级(记为“++”):油镜(放大倍数 10×100)观察每视野平均细菌数10~99个,经换算标本中的细菌数为 $10^7\sim 10^8$ 个/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 $10^9\sim 10^{10}$ 个/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} 个/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1~3种细菌；II级（记为“++”）：能辨别4~6种细菌；III级（记为“+++”）：能辨别7~10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、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、外阴阴道假丝酵母菌病、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。

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,2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。2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。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。

因此,对混合性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、预防复发有着重要作用。