

妊娠期阴道感染性疾病与微生态异常的治疗进展

王伟红,张涛红,余慧,熊莉莉,王小伟,刘英,谷小雅,安瑞芳*

基金项目:陕西省科技统筹创新计划(项目编号:2016KTCL03-06);西安交通大学第一附属医院临床研究课题
(项目编号:XJTUIAF-CRF-2015-019)

作者单位:710061 陕西 西安,西安交通大学第一附属医院妇产科

作者简介:王伟红,西安交通大学医学部硕士研究生在读,主要研究方向为妇产科下生殖道炎症及妇科肿瘤

* 通讯作者,E-mail:anruifang@163.com

【关键词】 阴道感染性疾病;阴道微生态;妊娠;治疗

【中图分类号】R 711.31 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)11-009-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.11.03

阴道是女性下生殖道免疫防御系统的第一道屏障,是生理性开放的器官,健康育龄期女性阴道微环境是由以乳杆菌为优势菌群,多种厌氧菌及需氧菌共同组成的微生态动态平衡系统,其中乳杆菌通过分解糖原产生乳酸、过氧化氢等多种机制抑制其他细菌的过度繁殖,在阴道自净、维持女性阴道健康状态中起关键作用。但这种平衡状态易受机体激素水平变化、机体免疫状态、药物、吸烟、感染等体内各种因素的影响,导致致病微生物过度繁殖从而发生阴道感染性疾病,主要表现为阴道异常分泌物和外阴阴道症状,对阴道分泌物行微生态检查可见异常的菌群分布和功能学结果,有助于疾病的诊断。常见的阴道感染性疾病包括细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)、外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)、滴虫阴道炎(trichomonal vaginitis, TV)、需氧菌性阴道炎(aerobic vaginitis, AV)、细胞溶解性阴道病(cytolytic vaginosis, CV),以前三者最常见。

妊娠期女性雌激素分泌增加,阴道上皮细胞内糖原含量增加,是阴道微生态失衡及感染性疾病发生的高危人群。Kwan等^[1]开展的1项流行病学调查显示妊娠期各种类型阴道感染的发生率达75.4%。妊娠期阴道感染性疾病是公认的与绒毛膜羊膜炎、早产、未足月胎膜早破相关的危险因素,由于其高发病率、对妊娠结局的不良影响,受到研究人员的广泛关注。另外妊娠期药物使用限制,部分药物的使用与早期流产、胎儿畸形等风险增加相关,增加了治疗难度。本文将对妊娠期阴道炎治疗进展进行综述,为临床治疗妊娠期阴道感染性疾病提供帮助,并进一步探讨妊娠期阴道感染性疾病的治疗

对改善妊娠结局的意义。

1 妊娠期不同类型阴道感染与阴道微生态异常的治疗进展

1.1 细菌性阴道病

是育龄期女性最常见的阴道感染类型,是阴道内产生过氧化氢的乳酸杆菌被高浓度的厌氧菌取代而导致的临床综合征^[2]。在妊娠期发病率为10%~30%^[3-5],与绒毛膜羊膜炎、早产、胎膜早破等不良妊娠结局相关。妊娠期和非妊娠期BV的诊断标准一致。1983年提出的Amsel临床诊断标准沿用至今^[6]。阴道分泌物涂片革兰染色进行Nugent评分是目前推荐的诊断方式,Nugent评分 ≥ 7 分即可诊断BV^[7]。Sierra等^[8]的1项动物实验观察到感染加德纳菌的妊娠小鼠宫颈局部炎症因子明显增加,同时宫颈发生了重塑,这可能是BV引起早产的重要机制。

甲硝唑和克林霉素为临床治疗BV最常用的药物。孕期使用甲硝唑的安全性已得到证实,虽然可以通过胎盘屏障并在胎儿血和羊水中测到很高的浓度,但未增加胎儿风险^[9]。Ataf Darwish等^[10]1项随机对照试验对不同抗菌药物剂型在妊娠期BV治疗中的作用进行了比较,发现任何剂型的甲硝唑与克林霉素均能够明显减少阴道分泌物的量,降低阴道pH值、减少线索细胞,从而改善BV症状。美国疾病控制和预防中心(CDC)2015新版指南指出妊娠期有症状的BV患者可以使用和非妊娠期相同的治疗方案,包括甲硝唑口服500mg,2次/d,连用7d或0.75%甲硝唑凝胶5g,1次/d,连用5d或2%克林霉素乳膏阴道涂抹5g,每晚1次,连用7d^[2]。

妊娠期 BV 经过治疗均能获得良好的治疗效果,甲硝唑口服制剂治疗妊娠期 BV 治愈率 >70%;克林霉素乳膏治愈率为 33%~86%^[11]。但是否能降低早产率,当前的研究获得了不同的结论。Joesoef MR 等^[12]的 1 项随机、双盲、安慰剂对照的多中心试验中,2% 克林霉素软膏阴道局部使用并未降低早产率及低出生体重率。Subtil 等^[13]研究中妊娠 14 周前的 BV 患者使用克林霉素口服制剂也未降低流产率及早产率。而在 Austin Ugwumadu 等^[14]研究中,对首次产检行阴道微生态检查确诊的 BV 患者给予克林霉素口服能降低流产及早产率。不同的研究在治疗孕周、治疗方式等方面均存在差异,因此尚不能否认妊娠期 BV 的治疗在降低早产率中的重要意义。在未来的研究中可进一步探讨妊娠期 BV 治疗对早产的作用是否受到孕周的影响,孕前排查 BV 对降低早产率的作用,为降低早产率这一难题提供新的解决思路。

1.2 外阴阴道假丝酵母菌病

VVC 是育龄期女性阴道炎中常见的感染类型,约 75% 的女性一生中至少经历 1 次 VVC^[15]。妊娠期女性血清雌激素水平升高、阴道糖原增加,阴道 pH 值降低,妊娠期 VVC 更易发生,治疗难度增加。VVC 的主要表现为外阴瘙痒伴烧灼感,阴道分泌物呈白色稠厚豆腐渣样、凝乳块状,阴道黏膜不同程度的水肿充血,可见阴道分泌物膜状附着于阴道黏膜表面。阴道分泌物显微镜检是诊断 VVC 的重要手段,湿片镜检发现芽生孢子及假菌丝,涂片镜检发现为革兰染色阳性的芽生孢子及假菌丝,培养法为诊断的金标准。结合病史、症状及显微镜检或培养结果可做出诊断。

妊娠是 VVC 发生的重要诱因,根据 VVC 的临床分类,妊娠期 VVC 属于复杂性 VVC,其感染率达 10%~76%^[4,16]。VVC 的治疗中抗真菌药物起到关键作用。有研究指出孕期口服抗真菌药物可能增加流产、胎儿畸形等相关风险^[17]。阴道局部使用抗真菌药物并未增加胎儿畸形风险^[18]。目前美国 CDC 推荐局部使用唑类药物,包括克霉唑、咪康唑、布康唑和特康唑等抗真菌药物的阴道制剂,建议疗程为 7 d^[2]。

国内的研究也对妊娠期 VVC 的治疗进行了深入探索。刘宁^[19]的研究中,复方苦参阴道洗剂联合克霉唑阴道片治疗妊娠期 VVC 有效率达 95%,优于单用克霉唑阴道片(有效率 85%),且联合方案复发率、不良反应发生率均低于单独使用克霉唑阴道片;有报道称 5% 碳酸氢钠液擦洗阴道通过改变阴道环境中 pH,可加强克霉唑的抗菌效果^[20]。

1.3 滴虫阴道炎

阴道毛滴虫是人体最常见的寄生虫。在 Corch 等^[21]研究中,妊娠期 TV 的发病率达 12.6%。滴虫通过鞭毛粘附于阴道黏膜上皮,释放蛋白酶,引起局部组织受损合并严重的炎症反应^[22]。妊娠期 TV 与早产、未足

月胎膜早破、低出生体重等相关^[23]。妊娠期妇女一经诊断即需要开始治疗,以缓解症状、减少性传播风险。有报道妊娠期 TV 未经治疗出现新生儿滴虫感染^[24]。妊娠期 TV 的治疗能否降低新生儿滴虫感染率还需要更多的研究证实。

甲硝唑为妊娠期 TV 治疗的一线药物,由于替硝唑在妊娠期使用的安全性尚未得到证实,暂不推荐使用,2015 年 CDC 指南中指出甲硝唑 2 g 单剂量口服为一治疗方案,在非妊娠期女性,7 日疗程方案作为二线方案^[2]。尽管单剂量方案用药方便,患者依从性高,近年来有研究发现在治愈率方面 7 日疗程方案优于单剂量给药^[25],且甲硝唑 2 g 单次口服的不良反应发生率高于多次给药方案,因此临床治疗方案的选择尚需要更多的证据支持。近年来以乳酸菌为代表的阴道微生态制剂通过调节阴道菌群,在妊娠期 TV 治疗中的作用成为 TV 治疗方面的研究热点,闫亚芳等^[26]的 Meta 分析表明甲硝唑联合乳酸菌阴道制剂对 TV 的治愈率高于甲硝唑单药治疗,且复发率、不良反应发生率均低于单独使用甲硝唑。尽管 TV 与早产、胎膜早破、低出生体重等存在相关性,尚缺乏数据证明妊娠期 TV 的治疗可降低相关的不良妊娠结局。在降低分娩过程中产道感染的风险,改善新生儿生存能力方面或有积极作用,但目前缺乏相关的证据支持。

1.4 其他阴道感染性疾病及微生态异常

1.4.1 需氧菌性阴道炎 AV 是在 2002 年才被首次定义的一种阴道感染类型,是近年来阴道感染性疾病研究中的热点问题。AV 患者阴道内乳酸杆菌减少,B 族链球菌(group B streptococcus, GBS)、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和肠球菌等需氧菌大量繁殖,引起阴道炎性改变。症状典型的 AV 患者其分泌物呈黄色,伴腐臭味,阴道壁可见呈炎性充血,阴道分泌物检查可见阴道 pH 值升高,有大量白细胞浸润。根据分泌物湿片镜检中乳酸杆菌分级、白细胞评分、背景微生态特征、基底旁上皮细胞(parabasal epitheliocytes, PBE)等建立的 Donders 评分系统可作出 AV 评分,并依据 AV 评分的不同将 AV 患者分为轻、中、重度^[27]。Donders 等^[28]认为不同于 BV 阴道局部对厌氧菌的繁殖发生相对性的免疫抑制反应,AV 阴道环境内出现了脓毒症样的过度免疫炎症反应。因此,AV 比 BV 更易导致绒毛膜羊膜炎、胎膜早破等不良妊娠结局的发生。抗菌谱覆盖需氧菌的抗生素如卡那霉素阴道栓(10 mg×6 d)、克林霉素乳膏(5 g×7 d)可有效作用于需氧菌,糖皮质激素局部涂抹有利于减轻局部炎症反应缓解症状,乳酸杆菌阴道制剂有利于调节阴道菌群、恢复阴道正常微生态^[29]。冯岩岩等^[30]研究报告头孢唑啉酯治疗妊娠期 AV 的有效率达 83.6%,克林霉素磷酸酯阴道乳膏治疗有效率为 85.2%。

1.4.2 细胞溶解性阴道病 也称乳杆菌过度生长综合征,不明原因地出现阴道乳杆菌大量繁殖,产生过多

的过氧化氢、乳酸及其他抑菌物质,引起阴道 pH 下降、菌群多样性降低,上皮细胞脱落、破碎。张云鹤等^[31]报道的非妊娠期 CV 的发生率为 8.75%,妊娠期 CV 发病率高达 22.1%。妊娠期阴道 pH 降低、阴道上皮细胞糖原增加,妊娠期发病风险增加。CV 主要表现为外阴阴道瘙痒、烧灼样不适、外阴阴道红斑等非特异性症状,与 VVC 表现相似。不同之处在于 CV 患者受体内雌激素的周期性波动,其症状有周期性的特点,在黄体期症状较重,月经后阴道 pH 值下降,乳杆菌数量减少,症状减轻。CV 患者阴道分泌物检查 pH 通常为 3.5~4.5,低于正常人群阴道 pH 值。分泌物悬滴镜检法或革兰染色镜检无芽生孢子、假菌丝、阴道毛滴虫,有大量杆菌、破碎的细胞碎片或裸核,白细胞罕见,严重者出现假线索细胞(乳杆菌覆盖于上皮细胞)。目前 CV 的治疗在于纠正阴道 pH 值,减少阴道乳杆菌的过度生长,从而缓解症状。有报道指出碳酸氢钠 30~60 g 加入 1 L 温水坐浴或阴道冲洗,2 次/周,2 周为 1 个疗程,可改善 CV 患者阴道局部酸性环境引起的刺激症状^[32]。目前,关于妊娠期 CV 的报道较少,由于其表现与 VVC 相似,容易误诊,在进一步的工作中需要对 CV 患者及时识别,同时更需要在其发病机制及治疗方面进一步研究。

2 阴道微生态制剂的应用

微生态制剂最初用于调节肠道菌群,曾广泛应用于腹泻、炎症肠病、肠道功能紊乱的治疗。随着微生物免疫学技术的成熟,微生态制剂的发展取得了长足的进步。目前含有不同种类的微生物、生长所需物质或其代谢产物的微生态制剂广泛应用于多种疾病的防治。阴道微生态平衡是维持阴道健康状态的基石,阴道感染性疾病的发生源于阴道微生态失衡,因此调节阴道菌群,恢复微生态平衡是治疗的目标和关键。含有乳杆菌等阴道常驻菌的微生态制剂,单独或与抗生素联合使用可以调节阴道菌群,纠正微生态失衡,有助于缓解症状,减少复发,在非妊娠女性阴道感染性疾病的防治中起到关键作用。近年来大量关于妊娠期使用安全性及有效性的临床研究不断展开。

选择恰当的用药途径是治疗的关键,大量研究证实微生态阴道制剂优于口服制剂。Gille 等^[33]研究发现口服微生态制剂并未增加或减少早孕期妇女正常阴道生态者的比例(Nugent 评分 < 4 分)。而阴道微生态制剂在妊娠期阴道感染性疾病治疗中的作用得到大量研究证实。王祯等^[34]的研究中通过比较妊娠期 VVC 患者单独使用克霉唑阴道片或联合使用克霉唑与乳杆菌活胶囊(定君生)两种疗法的治愈率、复发率,发现克霉唑联合乳杆菌活胶囊的治愈率明显增加,早产、胎膜早破发生率、复发率降低,徐敏等^[35]的研究发现乳杆菌阴道胶囊辅助治疗妊娠期 BV 疗效确切,对早产等不良妊娠结局有良好的预防作用。李强等^[36]研究中发现了阴道

微生态制剂在妊娠期 TV 患者治疗中同样对不良妊娠结局有预防作用。对于妊娠期 AV 的患者,乳杆菌胶囊的治疗效果与抗菌药物无明显差异,能够明显缓解症状^[37]。

3 小结

综上所述,妊娠期阴道感染性疾病与微生态异常发生在妊娠期这一特殊时期有其特殊的意义,不仅引起患者局部不适症状,更重要的是与不良妊娠结局相关。通过治疗妊娠期阴道感染性疾病可降低局部炎症反应,调节阴道微生态,改善患者症状,减少早产、胎膜早破、低出生体重等不良妊娠结局的发生,也是治疗的重要目标。在妊娠期阴道感染性疾病的治疗中,针对疾病的类型选择相应的抗菌药物是治疗的关键;另一方面微生态制剂与抗菌药物联合使用,通过调节阴道菌群,增强治疗效果,减少复发,同时,可避免抗菌药物长期使用引起的菌群失调,是恢复阴道微生态平衡的重要组成部分。

【参考文献】

- [1] Oh K Y, Jin C H, Sohn Y H, et al. The prevalence of abnormal vaginal flora and predictive factors for intrauterine infection in pregnant Korean women with preterm labor [J]. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2017, 44(3): 429-433.
- [2] Workowski K A, Bolan G A, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [J]. *MMWR. Recommendations and Reports; Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 2015, 64 (RR/3): 1-137.
- [3] Aduloju O P, Akintayo A A, Aduloju T. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnancy in a tertiary health institution, South western Nigeria *Pan African Medical Journal*, 2019, 33(9): 17926.
- [4] Konadu D G, Owusu-Ofori A, Yidana Z, et al. Prevalence of vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis and trichomoniasis in pregnant women attending antenatal clinic in the middle belt of Ghana [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2019, 19(1): 341.
- [5] Kanga Y M, Ngunde J P, Akoachere J. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors in pregnant women receiving antenatal care at the Kumba Health District (KHD), Cameroon [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2019, 19(1): 166.
- [6] Amsel R, Totten P A, Spiegel C A, et al. Nonspecific vaginitis diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations [J]. *Am J Med*, 1983, 74(1): 14-22.
- [7] Nugent R P, Krohn M A, Hillier S L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 1991, 29 (2): 297-301.
- [8] Sierra L J, Brown A G, Barila G O, et al. Colonization of the cervicovaginal space with *Gardnerella vaginalis* leads to local inflammation and cervical remodeling in pregnant mice [J]. *PLOS One*, 2018, 13(1): e 0191524.
- [9] Koss C A, Baras D C, Lane S D, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth

outcomes [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56 (9): 4800-4805.

[10] Darwish A, Elnshar E M, Hamadeh S M, et al. Treatment options for bacterial vaginosis in patients at high risk of preterm labor and premature rupture of membranes [J]. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2007, 33(6): 781-787.

[11] Yudin M H, Money D M. No. 211-Screening And Management of Bacterial Vaginosis in Pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2017, 39(8): e 184-e 191.

[12] Joesoef M R, Hillier S L, Wiknjosastro G, et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1995, 173(5): 1527-1531.

[13] Subtil D, Brabant G, Tilloy E, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet (London, England)*, 2018, 392(1160): 2171-2179.

[14] Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial [J]. *Lancet (London, England)*, 2003, 361(9362): 983-988.

[15] Sobel J D. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1985, 152(7 Pt 2): 924-935.

[16] Sangare I, Sirima C, Bamba S, et al. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in pregnancy at three health centers in Burkina Faso [J]. *Journal de Mycologie Medicale*, 2018, 28 (1): 186-192.

[17] Howley M M, Carter T C, Browne M L, et al. Fluconazole use and birth defects in the National Birth Defects Prevention Study [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016, 214(5): 657. e 1-657. e 9.

[18] Rotem R, Fishman B, Daniel S, et al. Risk of major congenital malformations following first-trimester exposure to vaginal azoles used for treating vulvovaginal candidiasis: a population-based retrospective cohort study [J]. *BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2018, 125(12): 1550-1556.

[19] 刘宁. 复方苦参洗剂联合克霉唑阴道片治疗妊娠期念珠菌性阴道炎临床效果观察 [J]. *医学信息*, 2018, 31(5): 145-146.

[20] 王焱. 不同治疗方法对妊娠期白色念珠菌性阴道炎的治疗效果 [J]. *中外女性健康研究*, 2017, 5: 90, 94.

[21] Cotch M F, Pastorek J N, Nugent R P, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery [J]. *Sexually Transmitted Diseases*, 1997, 24 (6): 353-360.

[22] Draper D, Donohoe W, Mortimer L, et al. Cysteine proteases of *trichomonas vaginalis* degrade secretory leukocyte protease inhibitor [J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178 (3): 815-819.

[23] Mielczarek E, Blaszowska J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure [J]. *Infection*, 2016, 44(4): 447-458.

[24] Salakos E, Korb D, Morin C, et al. A case of non-treated *trichomonas vaginalis* infection and severe preterm labor with positive obstetrical outcome [J]. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 2018, 47(4): 171-173.

[25] Kissinger P, Muzny C A, Mena L A, et al. Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018, 18(11): 1251-1259.

[26] 闫亚芳, 林赋柱, 景双艳, 等. 甲硝唑联合乳酸菌制剂治疗妊娠期滴虫性阴道炎的 Meta 分析 [J]. *国外医药: 抗生素分册*, 2019, 40(4): 364-370.

[27] Gilbert G D, Vereecken A, Bosmans E, et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis [J]. *BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2002, 109(1): 34-43.

[28] Donders G G. Definition and classification of abnormal vaginal flora [J]. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2007, 21(3): 355-373.

[29] 李婷, 牛小溪, 刘朝晖. 需氧菌性阴道炎临床治疗的研究进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(10): 791-794.

[30] 冯岩岩, 张蕾, 朱云珊, 等. 头孢呋辛酯和克林霉素磷酸酯阴道乳膏治疗单纯需氧菌性阴道炎效果评价 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(9): 1055-1057.

[31] 张云鹤, 乔雪峰, 李广大. 妊娠与非妊娠妇女细胞溶解性阴道病发病率分析 [J]. *中国医刊*, 2017, 52(4): 63-65.

[32] 曾玺. 细胞溶解性阴道病的诊治进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(12): 897-899.

[33] Gille C, Boer B, Marschal M, et al. Effect of probiotics on vaginal health in pregnancy EFFPRO, a randomized controlled trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(5): 601-608.

[34] 王桢. 克霉唑联合乳杆菌活菌胶囊治疗妊娠合并念珠菌性阴道炎的疗效观察 [J]. *现代实用医学*, 2019, 31(2): 190-192.

[35] 徐敏, 马景. 乳酸菌阴道胶囊对妊娠晚期合并细菌性阴道病患者不良妊娠结局的预防作用 [J]. *中国性科学*, 2016, 25(3): 127-129.

[36] 李强, 肖冰, 熊琳琳, 等. 妊娠中晚期阴道微生态失调及乳酸菌胶囊干预对不良妊娠结局的作用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2018, 30(7): 828-831, 840.

[37] 武文娟, 武海英. 妊娠期需氧菌性阴道炎的治疗 [J]. *中国实用医刊*, 2019, 46(6): 8-11.

(收稿日期: 2020-06-08 编辑: 舒砚)