

- conazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2016, 387 (10020): 760-769.
- [13] MARTY F M, OSTROSKY-ZEICHNER L, CORNELLY O A, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): 828-837.
- [14] MICELI M H, KAUFFMAN C A. Isavuconazole: a New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(10): 1558-1565.
- [15] YÁÑEZ L, INSUNZA A, IBARRONDO P, et al. Experience with anidulafungin in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and graft-versus-host disease[J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(5): 761-767.
- [16] GAO L, SUN Y, MENG F, et al. Antifungal prophylaxis of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 97-102.
- [17] PATTERSON T F, DENNING D W, FISHMAN J A, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis; 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.
- [18] BARAJAS M R, MCCULLOUGH K B, MERTEN J A, et al. Correlation of Pain and Fluoride Concentration in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients on voriconazole[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3): 579-583.
- [19] CORNELLY O A, DUARTE R F, HAIDER S, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(3): 718-726.
- [20] NEOFYTOS D, HUANG Y T, CHENG K, et al. Safety and Efficacy of Intermittent Intravenous Administration of High-Dose Micafungin[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61 (Suppl 6): S652-S661.
- [21] PAUW B, WALSH T J, DONNELLY J P, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(12): 1813-1821.
- [22] PAGANO L, CAIRA M, NOSARI A, et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project[J]. *Haematol*, 2011, 96(9): 1366-1370.
- [23] MIYAO K, SAWA M, KURATA M, et al. A multicenter phase 2 study of empirical low-dose liposomal amphotericin B in patients with refractory febrile neutropenia[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(1): 79-86.
- [24] TISSOT F, AGRAWAL S, PAGANO L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients[J]. *Haematologica*, 2017, 102(3): 433-444.
- [25] CRUZ C, LAM S, HANLEY P J, et al. Robust T cell responses to aspergillosis in chronic granulomatous disease: implications for immunotherapy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 174(1): 89-96.

(收稿日期: 2017-09-02 修回日期: 2017-11-03)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 07. 050

阴道微生态平衡影响因素的研究进展

杨瑞雪¹综述, 熊正爱^{1,2△}审校

(1. 重庆医科大学 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

关键词: 阴道微生态; 乳酸杆菌; 激素; 抗菌药物; 免疫

中图法分类号: R711. 31

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)07-1037-04

随着人体微生物组概念的提出与发展, 2007 年由美国主导, 中国、欧盟等参与的人体微生物组计划启动, 并于 2009 年成立国际人类微生物组研究联盟 (IHMC)^[1]。现重点研究方向包含生殖道、泌尿道、胃肠道、皮肤、口腔、呼吸道。生殖道中阴道炎具有患病率高、容易复发且并发症多等特点, 现已证实阴道炎与不孕、胎膜早破、早产、异位妊娠等相关^[2-3]。近年

来, 国内外关于阴道微生态的研究报道逐渐增多, 对于阴道炎性反应的规范化诊治逐步完善, 对影响阴道微生态平衡因素有了更加全面的认识。本文就近年来阴道微生态平衡影响因素的研究进展作以下综述。

1 阴道优势菌-乳酸杆菌

乳酸菌即通过碳水化合物发酵产生乳酸的细菌的总称, 目前发现阴道乳酸菌类别较多, 如乳酸杆菌

△ 通信作者, E-mail: 1178236544@qq. com。

属、肠球菌属、链球菌属等,其中以乳酸杆菌属为主。早在 1928 年德国有学者对阴道菌群进行描述,在阴道分泌物中发现革兰阳性杆菌,THOMAS 等^[4]在此基础上将分离出的革兰阳性杆菌划为嗜酸乳酸杆菌。乳酸杆菌类型较为复杂,至今报道的阴道乳酸杆菌大约有 25 种^[5]。以卷曲乳酸杆菌、加式乳酸杆菌、嗜性乳酸杆菌、詹氏乳酸杆菌为优势菌居多^[6]。

乳酸杆菌是影响阴道微生态的重要因素,依靠生产抗菌物质(过氧化氢、乳酸、类细菌素、细菌素等)、竞争黏附能力,以及刺激局部免疫发挥作用。

1.1 产生乳酸 乳酸杆菌通过利用阴道上皮的糖原产生乳酸,以维持阴道 pH 在 3.8~4.5。既往研究表明,酸性环境不利于人类免疫缺陷病毒(HIV)、轮状病毒、流感病毒等病毒和大部分细菌等病原微生物的生长^[7]。但阴道内部分的微生物,如酵母菌和肠球菌,可以耐酸并有抵抗过氧化氢(H_2O_2)的作用,其机制可能与其细胞壁结构和生物膜形成有关。

1.2 产生 H_2O_2 H_2O_2 是氧化剂,对大多数厌氧微生物具有毒性作用。阴道乳酸杆菌可分为产或不产 H_2O_2 两种。BORGES 等^[8]研究发现,产 H_2O_2 的乳酸杆菌以詹氏乳酸杆菌、加式乳酸杆菌、卷曲乳酸杆菌居多。KREMLEVA 等^[9]研究发现,产 H_2O_2 的乳酸杆菌与宿主之间相互刺激、相互作用,产 H_2O_2 的乳酸杆菌可以刺激阴道上皮细胞分泌抗菌物质,增加已经合成的保护因子的活性,如溶菌酶、乳铁蛋白等。在患有细菌性阴道病(BV)的女性中,发现此种其乳酸杆菌严重缺乏,特别是孕妇。有研究发现,乳酸杆菌特别是产 H_2O_2 的乳酸杆菌在怀孕期间有一定的防御作用,可防止 BV 的发展,可降低早产和绒毛膜羊膜炎发生的风险^[10]。

1.3 产生细菌素、类细菌素 细菌素、类细菌素指有类似抗菌药物活性的物。细菌素、类细菌素指有类似抗菌药物活性的物质。细菌素是指细菌分泌的可抑制杀灭类似菌株的蛋白质,类细菌素是指细菌在代谢过程中,核糖体合成的可抑制杀灭细菌的多肽或者蛋白质^[11]。KARAOĞLU 等^[12]从 75 例妇女阴道分泌物提取 100 种乳酸杆菌,6 种产生细菌素,可以抑制致病菌,如加德纳菌、铜绿假单胞菌,但同时也抑制了阴道正常菌群的生长。国内外多个研究表明,乳酸杆菌产生的细菌素及类细菌素具备抑制致病菌生长的能力,如阴道加德纳菌、大肠埃希菌等。但是有些细菌素的活性同时抑制了正常乳酸杆菌的生长,这也可能是乳酸杆菌有时会自发减少的原因。

1.4 竞争黏附及刺激局部免疫能力 有研究表明,乳酸菌能附着上皮细胞,形成生物膜,从而发挥抵抗病原菌的作用,而雌激素、阴道 pH 值、糖原水平等均可影响乳酸菌的黏附能力^[13]。有学者通过电镜扫描观察发现在感染白色念珠菌的过程中乳酸杆菌利用占位效应对阴道上皮细胞产生保护作用^[14]。乳酸杆

菌还具备刺激局部免疫的能力,对非特异性免疫或特异性免疫的调节均有一定影响。

2 雌、孕激素的影响

雌、孕激素通过多种渠道影响阴道微生态,包括阴道上皮细胞受体、阴道 pH 值、免疫调节机制、阴道菌群等^[15]。TIBALDI 等^[16]从 1996—2005 年对 27 172 例妇女的阴道涂片进行了回顾性分析发现,口服避孕药可明显抑制革兰阴性杆菌的产生,但不会增加外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)的风险,其可使 BV 的发生率降低 30%,其机制可能是由于雌激素增加了上皮细胞糖原的水平,从而增强了乳酸杆菌的产生,降低了阴道的 pH 值。同时也有文献报道,口服避孕药可明显减少阴道厌氧菌产生,能更好地维持乳酸杆菌的数量,提示低剂量的激素可能是一种保护性因素^[17]。ALVES 等^[18]指出,VVC 易发生在月经周期黄体期和怀孕期间,其考虑与升高的孕激素水平有关。女性有 2 个时期雌、孕激素波动较大,即妊娠期与绝经期。

妊娠期女性处于高雌、孕激素状态,最新研究显示,妊娠期的阴道微生态相比于非妊娠期女性更加稳定,缺乏多样性,优势乳酸杆菌属数量增加,厌氧菌数量减少^[19]。因雌、孕激素的影响,妊娠期阴道 pH 值下降,分泌物增多,阴道黏膜充血水肿,整个阴道处于比较湿润脆弱的状态,容易受伤且有利于致病菌的繁殖。妊娠期特别容易受到 VVC 感染,可能与高雌激素增加其亲和性和丰富的糖原辅助其生长有关。国外有研究表明,BV 是早产的 1 个高危因素,与孕周及种族没有明显关系^[20]。目前,阴道炎性反应与妊娠结局的相关性是研究的重点,国内外现有文献报道阴道炎性反应与胎膜早破、胎儿生长发育迟缓、死胎等可能存在一定的联系^[21]。

绝经期女性出现的泌尿生殖道症状称为更年期泌尿生殖道综合征,包括生殖道感染、尿道感染等,低雌、孕激素状态是导致其发生的重要因素之一。有研究指出,局部雌激素能使阴道菌群正常化,大大降低了发生感染的风险^[22]。曲秀平等^[23]收集 322 例绝经妇女,其中有 104 例进行激素补充,218 例未使用,发现在 BV、VVC 等发病率上差异无统计学意义($P>0.05$),但使用激素补充妇女出现菌群正常概率(29.8%)明显高于未使用组(10.6%),菌群失调阳性率(48.1%)低于未使用组(60.1%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。RYBAS 等^[24]也发现,各种乳酸杆菌的附着力与激素有关,激素补充治疗可明显提高乳酸杆菌的定植。

3 免疫调节

近年来,提出阴道黏膜局部固有免疫应答是宿主对抗病原入侵的第一道防线。SIgA 是阴道黏膜局部固有免疫的核心抗体,具有广泛的免疫学作用。我国有学者对该地区 82 例妇女阴道分泌物研究发现,乳

酸杆菌可诱导 SIgA 合成,反过来 SIgA 也可以对阴道菌群有调节作用^[25]。阴道上皮细胞可通过吞噬作用及分泌免疫活性因子发挥作用。刘朝晖等^[26]通过体外培养试验发现,人阴道上皮细胞可分泌人 β 防御素-1(HBD-1)、HBD-2、表面活性蛋白 A(SP-A),在感染 VVC 的组中发现上述 3 种指标均有所增加。

在对细胞因子的研究中,胡瑞义^[27]研究 40 例念珠菌感染者发现,有炎性反应的患者发现局部 Th2 细胞因子水平异常增高,Th1/Th2 平衡失调,长期感染者异常情况更加严重,此结果跟国外报道一致。国外有研究发现,健康女性阴道内的 IL-1B、IL-8、IL-6 可以刺激阴道内正常菌群(乳酸杆菌)的生长,并抑制像金黄色葡萄球菌和大肠杆菌这类机会性致病菌的产生;但是菌群失调的阴道内的这些细胞因子的浓度会变得更,反而抑制正常的菌群,刺激机会致病菌的生长;TGF- β 1 该种细胞因子无论在在何种阴道微生物环境下都会对菌群产生起促进作用^[28]。目前研究发现,全身性疾病、自身免疫功能低下、激素、免疫抑制药及抗肿瘤药等均可通过免疫调节机制来影响阴道微生态的状况。

4 抗菌药物使用

自 1940 年抗菌药物问世以来,抗菌药物得到广泛使用,抗菌药物的使用对阴道菌群的分布有一定的影响。随着研究地深入,单一的抗菌药物用药对阴道炎的治疗已不是很理想,虽然有杀菌作用,但反复应用可产生耐药性,并且减少正常乳酸杆菌的数量,反而存在复发感染的风险^[29]。有学者研究常见乳酸杆菌(包括卷曲乳酸杆菌、惰性乳酸杆菌、加氏乳酸杆菌、詹氏乳酸杆菌)对抗菌药物的灵敏度发现,所有乳酸杆菌对头孢、青霉素、万古霉素都具有较高的灵敏度,对甲硝唑、左氧氟沙星不会产生耐药性而且不会影响乳酸杆菌的数量;不同的乳酸杆菌对各种抗菌药物的灵敏度也不同;青霉素、头孢可导致乳酸杆菌的减少;克林霉素的应用会促进惰性、加氏乳酸杆菌的繁殖,但会导致卷曲乳酸杆菌的减少;惰性乳酸杆菌对细菌性阴道炎是最敏感的,正常环境下卷曲是最多的,可在阴道微生态中作为一定的标志作用^[30]。丹麦有学者对 668 例妊娠晚期妇女研究发现,服用与尿路感染相关抗菌药物的妇女与未使用者相比阴道样本中葡萄球菌定植率增加;而服用与呼吸道感染相关抗菌药物的妇女,妊娠晚期更容易被大肠杆菌感染,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[31]。

5 其他

阴道微生态还受性生活、避孕方式、个人卫生等多种因素影响。国内有学者在对 2 286 例年龄在 17~65 岁阴道炎患者的研究中发现,减少性生活频率和性生活前清洗生殖器会降低对阴道微生态的影响,减少 BV 的发生^[32];这是由于性生活后阴道酸性环境破坏,导致 pH 值升高后有利于病原体感染所致。但 LI

等^[33]基于一项 53 286 例年龄在 18~49 岁的已婚妇女参与的研究中指出,性生活频繁的女性发生 BV 的可能性更低,可能是由于精液中含有前列腺素细胞器,而前列腺素衍生的蛋白质或前列腺素有抗菌作用。关于避孕套避孕能使 BV 的患病率明显降低已得到证实。且有学者指出,存在复发性 VVC 的患者应避免使用宫内节育器^[17]。REZK 等^[34]对 430 例女性调查发现,阴道冲洗特别是 1 周大于 5 次的妇女更容易感染 BV,故不主张冲洗阴道。

女性阴道微生态复杂且多变,受多种因素的影响,各种因素相互制约、相互调节。目前阴道炎的治疗原则已从传统的杀菌理念转化为抗菌-修复-恢复微生态的理念。对于影响阴道微生态平衡的问题值得不断地探索,从而能够更全面地掌握阴道微生态的影响因素,避免出现或及时纠正阴道菌群紊乱,减少阴道炎性反应的发生,做到更有效的治疗。

参考文献

- [1] 廖秦平,牛小溪.人体微生态研究现状与展望[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(8):777-778.
- [2] BABU G, SINGARAVELU B G, SRIKUMAR R, et al. Comparative study on the vaginal flora and incidence of asymptomatic vaginosis among healthy women and in women with infertility problems of reproductive age[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(8): 18-22.
- [3] 傅兰勇,熊正爱.需氧菌性阴道炎的研究进展[J].中国微生态学杂志,2012,24(12):1143-1145.
- [4] THOMAS S. Doderlein's bacillus -Lactobacillus acidophilus[J]. J Infect Dis, 1928, 43(3): 218-227.
- [5] 刘杰,宁玉梅.阴道乳杆菌主要种群异同与健康[J].上海预防医学,2017,29(8):643-647.
- [6] 李娜.乳酸杆菌与阴道微生态关系的研究进展[J].疑难病杂志,2016,15(4):432-435.
- [7] WITKIN S S. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth[J]. BJOG, 2015, 122(2): 213-218.
- [8] BORGES S, SILVA J, TEIXEIRA P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(3): 479-489.
- [9] KREMLEVA E A, SGIBNEV A V, CHERKASOV S V. Effect of microsymbionts on the ability of vaginal epithelial cells to modify biological properties of bacteria[J]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 2015, 7(4): 75-79.
- [10] WITKIN S S. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth[J]. BJOG, 2015, 122(2): 213-218.
- [11] 周芳,杨振宇,曾涛.乳酸杆菌治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2010,26(8):646-648
- [12] KARAOĞLU ŞA, AYDIN F, KILIÇ SS, et al. Antimicro-

bial activity and characteristics of bacteriocins produced by vaginal lactobacilli[J]. Turk J Med Sci, 2003, 33(1): 7-13.

[13] SANDRA B, JOANA S, PAULA T, et al. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(3): 479-489.

[14] 张旭, 李婷, 牛小溪, 等. 阴道上皮细胞、白假丝酵母菌及卷曲乳杆菌相互作用的扫描电镜观察[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9): 618-622.

[15] 刘玲玲. 雌、孕激素在阴道微生态系统变化中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(4): 318-320.

[16] TIBALDI C, CAPPELLO N, LATINO M A, et al. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: Risk factors and rates of occurrence[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(7): 670-679.

[17] DONDERS G, BELLEN G, JANSSENS D, et al. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(1): 43-48.

[18] ALVES C T, SILVA S, PEREIRA L, et al. Effect of progesterone on Candida albicans vaginal pathogenicity[J]. Int J Med Microbiol, 2014, 304(8): 1011-1017.

[19] 王叶平, 林晓华, 王姿斌, 等. 妊娠期阴道微生态的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(11): 1751-1754.

[20] LETICIA K S, ANTONIO A H, MARIANE B, et al. Basic vaginal pH, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: prevalence in early pregnancy and risk of spontaneous preterm delivery, a prospective study in a low socioeconomic and multiethnic South American population[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, 19(14): 107.

[21] JASON G, ANDREW C, GAUTAM D, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(6): 704-711.

[22] CARETTO M, GIANNINI A, RUSSO E, et al. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics[J]. Maturitas, 2017, 99: 43-46.

[23] 曲秀平, 夏蓓, 王冬娜, 等. 绝经后雌激素补充治疗对阴道微生态的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(6): 592-595.

[24] RYBAS Y A, BUSTAMANTE R A, KRAVTSOV E, et al. Effect of basal hormone profile on the formation of the vaginal bacterial cenosis in women[J]. Bull Exp Biol Med, 2012, 153(3): 354-356.

[25] 郑晶晶, 宋静慧, 托娅, 等. 蒙古族细菌性阴道病病人阴道乳杆菌及 SIgA 含量的相关性研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2016, 38(4): 293-297.

[26] 刘朝晖, 陈磊. 阴道上皮细胞先天性抗假丝酵母菌的作用研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2008, 40(2): 174-177.

[27] 胡瑞义. 念珠菌性阴道炎患者 Th1/Th2 细胞因子的水平及意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(24): 4144-4145.

[28] KREMLEVA E A, SGIBNEV A V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota[J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 162(1): 75-78.

[29] GOLDSTEIN E J, TYRRELL K L, CITRON D M. Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(2): 98-107.

[30] MELKUMYAN A R, PRIPUTNEVICH T V, ANKIRSKAYA A, et al. Effects of antibiotic treatment on the lactobacillus composition of vaginal microbiota[J]. Bull Exp Biol Med, 2015, 158(6): 766-768.

[31] STOKHOLM J, SCHJØRRING S, ESKILDSEN C E, et al. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(7): 629-635.

[32] 何盛昱, 马小红, 左定祥, 等. 性生活频率对阴道微生态的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(10): 937-938.

[33] LI X D, WANG C C, ZJANG X J, et al. Risk factors for bacterial vaginosis: results from a cross-sectional study having a sample of 53,652 women[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(9): 1525-1532.

[34] REZK M, SAYYED T, MASOOD A, et al. Risk of bacterial vaginosis, Trichomonas vaginalis and Candida albicans infection among new users of combined hormonal contraception vs LNG-IUS[J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2017, 22(5): 344-348.

(收稿日期: 2017-09-16 修回日期: 2017-11-28)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.051

灼口综合征的研究进展

刘道华¹综述, 聂敏海²审校

(1. 重庆市万州区第一人民医院口腔科 404000; 2. 西南医科大学附属口腔医院口腔内科, 四川泸州 646000)

关键词: 灼口综合征; 疼痛; 治疗

中图法分类号: R781.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)07-1040-04

灼口综合征(BMS)是一种慢性疼痛综合征, 通常表现为三联征: 灼痛、味觉改变、流涎改变, 而黏膜未

见病变^[1], 常见于中老年妇女, 可影响舌尖、舌缘、唇部和软硬腭等部位。目前大多数治疗方法仍然不能