

阴道炎诊断的研究进展

周银娣 综述, 温和 审校(安徽省合肥市第一人民医院检验科 230036)

【关键词】 阴道炎; 诊断; 细菌性阴道炎; 真菌性阴道炎; 滴虫性阴道炎

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.18.056 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)18-2620-03

阴道炎是妇产科患者最常见疾病,每年约有 500~1000 万女性罹患此病,而 75% 的妇女在一生中至少患病 1 次。传统的阴道炎诊断方法主要依赖于患者主诉、阴道检查以及实验室检查。阴道炎的症状缺乏特异性,因此在缺乏实验室确诊依据时,依据患者主诉和其他检查难以确诊。多数阴道炎患者即使反复感染,依然无法确认发病原因,且阴道炎患者多为混合感染,因此阴道炎的确诊十分困难。阴道炎最常见类型为细菌性阴道炎、真菌性阴道炎和滴虫性阴道炎,三者约占所有阴道炎的 80%~90%^[1]。

1 pH 值在阴道炎诊断中的筛查作用

健康女性阴道中存在大量乳酸杆菌,其形成的酸性环境使健康女性的阴道 pH 值维持在 3.8~4.4。阴道酸性环境有利于增强对病原微生物的抵抗力,但不合理使用抗菌药物、炎症和存在致病微生物等因素可导致 pH 值的升高。阴道炎筛查方法较多,但大部分需要相应的设备和试剂。阴道 pH 值检测具有快速、经济、便于操作等优点,因此非常适用于阴道炎筛查。Thinkhamrop 等^[2] 随机选择 422 例妇女,发现有 149 例 (35.5%) 妇女阴道 pH 值大于 4.5,其中 74 例确诊为阴道炎。此外,该研究结果显示,以阴道 pH 值作为阴道炎筛查指标,其灵敏度可达 49.7%,如果结合临床症状和体征,灵敏度可达 67.5%,以 pH 值作为细菌性阴道炎的筛查指标,灵敏度可达 73.4%,结合临床症状和体征,灵敏度可达 81.3%,由此可见阴道 pH 值可以作为细菌性阴道炎筛查的敏感指标。美国疾病预防控制中心推荐使用以阴道 pH 值作为筛查阴道炎的首选指标。但在实际工作中,阴道 pH 值作为筛查指标并未受到重视。Pavletic 等^[3] 分析了阴道 pH 值与阴道炎患者临床症状和阴道分泌物生理盐水湿片检查结果的关系,认为阴道 pH 值的升高与线索细胞、滴虫感染和混合感染密切相关,多数阴道 pH 值正常的妇女,其阴道分泌物生理盐水湿片检查结果也正常。由此可见,阴道 pH 值检测有利于滴虫性阴道炎和细菌性阴道炎的诊断。然而,阴道 pH 值仅在阴道炎发病后期才会升高。此外,由于绝经期妇女雌激素分泌水平下降,导致乳酸杆菌减少,其阴道 pH 值也有所升高。目前,通常采用 pH 精密试纸进行阴道 pH 值检测,从而实现阴道炎初步筛查。阴道 pH 值也可与其他指标联合应用,从而进一步提高筛查灵敏度。目前在国内普遍使用的阴道炎联合检测试剂盒中,阴道 pH 值是其中重要的辅助诊断指标之一^[4]。例如,当乙酰氨基葡萄糖苷酶阳性、阴道 pH 值小于或等于 4.6 时,可判断为真菌性阴道炎;当乙酰氨基葡萄糖苷酶阳性、阴道 pH 值大于 4.6 时,可判断为滴虫性阴道炎。

2 细菌性阴道炎

细菌性阴道炎是育龄妇女最常见的阴道炎类型之一,病因为阴道中的乳酸杆菌被高浓度厌氧菌(如普雷沃菌、动弯杆菌)、加德纳菌、流感嗜血杆菌、球菌和支原体等病原菌所代

替^[5]。细菌性阴道炎主要通过性传播途径感染,但性传播途径并不是细菌性阴道炎的唯一感染方式,因为健康女性阴道内也可检出上述病原菌。细菌性阴道炎的其他危险因素包括阴道内窥镜检查、非白种人和过早怀孕等。细菌性阴道炎的诊断方法主要包括以下几种。

2.1 临床症状和体征 近半数的细菌性阴道炎患者没有特殊的症状和体征,一般以具有特殊鱼腥气味的大量稀薄分泌物为主,缺乏特异性。因此,阴道炎的诊断主要依赖于实验室检查。

2.2 Amsel 规则 公认的细菌性阴道炎诊断标准为 Amsel 规则^[6]:灰白色、稀薄分泌物;分泌物 pH 值大于 4.5;分泌物生理盐水湿片显微镜观察可见线索细胞;Whiff(或 Sniff)试验阳性。符合上述 4 条规则中的任意 3 条,即可诊断为细菌性阴道炎。该规则的临床应用较为简单且有效,其中检出线索细胞和 Whiff(或 Sniff)试验阳性被认为是最可靠的诊断指征。

2.3 革兰染色 阴道分泌物革兰染色具有标本可永久保存、费用低廉等优点。阴道分泌物革兰染色比生理盐水涂片显微镜观察的诊断效果更佳,其灵敏度可达 93%,特异度可达 70%。但革兰染色法的临床应用并未普及,主要是由于涂片、干燥、染色需要一定的时间,因此生理盐水涂片、Whiff(或 Sniff)试验联合 pH 值检测应用更为广泛。

2.4 商品化试剂盒 比较常用的是唾液酸苷酶检测试剂盒。唾液酸苷酶是一种存在于溶酶体、细胞质和细胞膜上的酶蛋白,能够水解非还原性、终端为唾液酸的多种底物,如糖蛋白类、糖脂类、神经节苷脂类、多聚糖类,其活性异常与多种疾病有关。例如美国 Gryphus Diagnostics 公司的 BV Blue 检测试剂盒应用唾液酸苷酶显色原理,对细菌性阴道炎具有较高的诊断灵敏度和特异度,和 Amsel 规则比,其阳性、阴性符合率更高^[7]。也有国产试剂盒联合应用唾液酸苷酶和脯氨酸氨肽酶检测原理进行细菌性阴道炎的诊断,与显微镜镜检的符合率可达 95.3%,而五联检试剂盒诊断细菌性阴道炎的阳性预期值为 100%,且假阴性率更低^[8]。此外,美国 BD 公司的 Affirm VPⅢ 诊断系统对阴道分泌物中的加德纳菌检测灵敏度达到 2×10^5 cfu/mL,同时可用于真菌性阴道炎和滴虫性阴道炎诊断,且检测速度快,整个检测过程仅需 30~45 min,因此其临床实用性很强。

2.4 分子诊断 Marrazzo 等^[9] 汇总分析了 17 篇研究文献,在共计 264 例阴道标本中,81 例确诊为细菌性阴道炎,183 例排除细菌性阴道炎,并证实阴道中乳酸杆菌浓度降低,加德纳菌、拟杆菌、球菌和梭菌浓度增高,与细菌性阴道炎的发生密切相关,尤其是采用聚合酶链反应检测 2 中型别的梭菌属细菌,对细菌性阴道炎的诊断灵敏度和特异度更高。Bravo 等^[10] 对免疫学方法在上述 3 种常见阴道炎诊断中的应用进行了研究,结果显示免疫学方法检测对细菌性阴道炎的诊断灵敏度和特异度分别为 88.8% 和 93.4%,对阴道加德纳菌的检出限为 $1 \times$

10^5 cfu/mL,并且和其他细菌无交叉反应。阴道炎患者阴道分泌物加德纳菌培养阳性率可达 100%,但 50%~60%的健康女性阴道分泌物中也可检出此菌,且细菌性阴道炎患者阴道分泌物可培养获得多种细菌。因此,微生物培养并没有用于细菌性阴道炎诊断的常规检测。

3 念珠菌性阴道炎

念珠菌性阴道炎患病率可达 40%,在各种阴道炎中位居第 2 位,仅次于细菌性阴道炎。阴道内致病性真菌的繁殖与女性年龄、激素水平、免疫状态、性生活、医疗器械的使用以及避孕方式等因素有关^[11]。通常将念珠菌性阴道炎分为非复杂性和复杂性,前者约占 90%。非复杂性念珠菌性阴道炎是指每年发病次数小于或等于 3 次,主要由白色念珠菌感染诱发的念珠菌性阴道炎。复杂性念珠菌性阴道炎包括病情严重的念珠菌性阴道炎,合并妊娠或其他疾病念珠菌性阴道炎,以及复发性念珠菌性阴道炎^[12]。在所有念珠菌性阴道炎患者中,70%~90%由白色念珠菌感染所致,光滑念珠菌感染占 10%~20%,其余较少见病原性真菌包括克柔念珠菌、近平滑假丝酵母菌、热带念珠菌等。念珠菌性阴道炎的诊断方法包括如下几种。

3.1 临床证据 念珠菌性阴道炎的诊断最初依赖于患者病史,临床检查无法用于疾病的确诊,仅可为疾病的诊断提供参考。多数患者主诉阴道瘙痒,白带量多且稠。Schwartz 等^[13]的研究显示,如果仅凭借患者的临床症状,约 77%的念珠菌性阴道炎患者可能被误诊。Lowe 等^[14]则比较了临床检查和 DNA 检测对阴道炎的诊断灵敏度,证实以临床检查诊断念珠菌性阴道炎的灵敏度和特异度可达 83.8%和 94.8%。

3.2 实验室检查 仅通过患者的临床症状和临床检查结果,无法确诊念珠菌性阴道炎。因此,实验室检查在念珠菌性阴道炎诊断中的应用十分重要,其中阴道分泌物显微镜检查是最为主要的检查方法。有研究显示,只有 40%~60%念珠菌性阴道炎患者阴道分泌物生理盐水湿片检查结果为阳性,但生理盐水湿片检查可用于排除线索细胞和滴虫感染;若采用 10% KOH 处理阴道分泌物后再进行显微镜检查,则对念珠菌性阴道炎的诊断灵敏度可达 65%~85%^[15]。但需要注意的是,引起念珠菌性阴道炎的第二大类真菌,即光滑念珠菌仅产生芽生孢子,很难在显微镜下鉴别。阴道分泌物革兰染色和巴氏染色也可用于念珠菌性阴道炎的诊断。有学者对 23 例分泌物真菌培养阳性的念珠菌性阴道炎患者进行分泌物革兰染色及巴氏染色检查,结果发现,革兰染色检出阳性患者 15 例,巴氏染色阳性率较低,仅为 25%,但特异度很高^[16]。但分泌物染色检查具有自身的局限性,因此在实际工作中极少用于念珠菌性阴道炎的诊断。

3.3 真菌培养 真菌性阴道炎的确诊金标准是阴道分泌物在沙氏培养基上可培养获得真菌。分泌物在沙氏培养基上培养和进行真菌鉴定需要耗时 2~4 d,但在培养基中加入显色物质,可缩短检测耗时。真菌显色培养基中加入不同的显色物质,可对不同的真菌进行鉴别,如白色念珠菌、热带念珠菌等。有学者认为,以显色培养基作为真菌性阴道炎的诊断工具,可提高真菌检出率,鉴定致病性真菌的种类,同时检出多种真菌;采用显色培养基可检出普通培养基无法检出的真菌,例如沙氏培养基培养检测的诊断灵敏度为 92.2%,而科玛嘉显色培养基的诊断灵敏度可达 95.1%,7.8%的沙氏培养基培养检测结果为阴性的患者,其分泌物科玛嘉显色培养基培养检测结果为阳性^[17]。Ozcan 等^[18]也认为采用显色培养基可快速、准确地

诊断真菌感染,并鉴别真菌种类,诊断灵敏度和特异度可达 94.1%和 100.0%,而且对多重真菌感染有较好的诊断效能。尽管白色念珠是真菌性阴道炎的主要病原菌,但其他类型真菌感染的发病率逐渐增加。因此,对于疑似真菌感染的阴道炎患者,应尽量采用显色培养基检测。

3.4 抗原检测 目前可用于真菌性阴道炎抗原检测的试剂盒较多,不仅可用于健康体检,也可用于患者检测。Dan 等^[19]的研究显示,采用乳胶凝集颗粒试剂盒进行阴道分泌物检测,以微生物培养检测作为参考方法,则试剂盒检测对真菌性阴道炎的诊断灵敏度为 80%,特异度为 100%,阳性预测值为 100%,阴性预测值为 90%。免疫色谱层析法检测也可用于阴道真菌感染的诊断。该方法利用鼠单克隆抗体 MA5B2 捕获阴道分泌物中由白色念珠和光滑念珠菌分泌的 IgM。Marot-Leblond 等^[20]的研究结果显示,该方法对念珠菌性阴道炎的诊断灵敏度为 96.6%,特异度为 98.6%。此外,Matsui 等^[21]开发了一种新的免疫色谱层析法检测系统,该系统对白色念珠菌的检测限为 10^4 cfu/mL,检测耗时约 30 min,以微生物培养检测作为参考方法,其诊断灵敏度为 80.3%,特异度为 99.3%,阳性预测值为 98.0%,阴性预测值为 92.0%。但是,上述免疫色谱层析法检测系统尚未应用于临床。有学者对国产的阴道分泌物联合检测试剂盒进行了研究,结果显示,以乙酰氨基葡萄糖苷酶阳性、阴道分泌物 pH 值小于或等于 4.6 作为真菌感染的诊断标准,以微生物培养检测作为参考方法,则二者检测结果的符合率为 91.83%,认为使用乙酰氨基葡萄糖苷酶检测进行真菌感染诊断是可靠的^[22]。

4 滴虫性阴道炎

滴虫性阴道炎由寄生性阴道毛滴虫感染所致,患病人数约占阴道炎患者的三分之一。滴虫性阴道炎好发于 25~46 岁女性,在 25~34 岁女性中的发病率最高,可达 62.5%^[23]。滴虫性阴道炎诊断方法包括如下几种。

4.1 临床症状和体征 由于与细菌性阴道炎和念珠菌性阴道炎相比,滴虫性阴道炎的临床症状和体征更加缺乏特异性,因此依赖临床症状和体征诊断滴虫性阴道炎极不可靠。

4.2 显微镜检查 滴虫性阴道炎患者阴道分泌物生理盐水湿片显微镜观察可发现滴虫,但在天气寒冷导致滴虫活动力减弱或滴虫已经死亡时,观察效果欠佳。此外,当视野中多形核白细胞,也不易发现滴虫。此外,尽管巴氏染色可提高滴虫的检出率,但诊断灵敏度也仅为 60%~70%,且存在出现假阳性结果的可能。

4.3 培养法 培养法被认为检测滴虫的金标准,灵敏度和特异度可以达到 95%和 100%^[24]。然而,实际工作中极少使用培养去进行滴虫检测,原因在于检测耗时太长。

4.4 试剂盒检测 可用于滴虫检测的试剂盒包括如下几种。采用免疫层析毛细管流量卡片技术的 OSOM 滴虫快速诊断试剂盒(美国 Genzyme Diagnostics 公司),其检测灵敏度可达 90%左右,但存在出现假阳性结果的可能^[25],采用核苷酸探针技术的 Affirm VP III(美国 BD 公司),采用聚合酶链反应方法的瑞士 Roche 公司试剂盒,以及美国 Gen-Probe 公司的 APTIMA 阴道毛滴虫分析特异性试剂盒等。有研究证实,阴道分泌物生理盐水湿片检测法、培养法、快速抗原测定法和 APTIMA 试剂盒检测,对滴虫性阴道炎的诊断灵敏度分别为 50.8%、75.4%、82.0%和 98.4%^[26]。国产的阴道炎联合检测试剂盒通常采用干化学酶法。以乙酰氨基葡萄糖苷酶阳性、阴道分泌物 pH 值大于 4.6 作为诊断滴虫感染的标准,与显微镜检查的

符合率为 97.85%, 诊断结果较为可靠^[4]。

5 小 结

细菌性阴道炎、真菌性阴道炎和滴虫性阴道炎最为常见的阴道炎, 因此关于阴道炎的研究主要集中于上述三种阴道炎。目前, 关于阴道炎诊断试剂的研究也主要倾向于开发可同时检测细菌、真菌和滴虫的试剂盒, 从而为临床工作提供更大的便利。

参考文献

- [1] Carr PL, Rothberg MB, Friedman RH, et al. "Shotgun" versus sequential testing cost-effectiveness of diagnostic strategies for vaginitis[J]. JGIM, 2005, 20(9): 793-799.
- [2] Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Thongkrajai P, et al. Vaginal fluid pH as a screening test for vaginitis[J]. Inter J Gynecol Obstet, 1999, 66(2): 143-148.
- [3] Pavletic AJ, Hawes SE, Geske JA, et al. Experience with routine vaginal pH testing in a family practice setting[J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2004, 12(2): 63-68.
- [4] 王建萍. 干化学酶法在妇科阴道分泌物中的应用[J]. 医学影像与检验, 2011, 4(4): 274.
- [5] Verstraelen H, Verhelst R. Bacterial vaginosis; an update on diagnosis and treatment[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009, 7(9): 1109-1124.
- [6] Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis; diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations[J]. Am J Med, 1983, 74(1): 14-22.
- [7] Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, et al. Evaluation of a point-of-care test, BVBlue, and clinical and laboratory criteria for diagnosis of bacterial vaginosis[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(3): 1304-1308.
- [8] 张爽, 许安春, 艾承锦. 阴道炎五联检试剂盒的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(10): 1170-1172.
- [9] Marrazzo JM, Thomas KK, Fiedler TL, et al. Relationship of special vaginal bacterial and bacterial vaginosis treatment failure in women who have sex with women[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(1): 20-28.
- [10] Bravo AB, Miranda LS, Lima OF, et al. Validation of an immunologic diagnostic kit for infectious vaginitis by *Trichomonas vaginalis*, *Candida* spp., and *Gardnerella vaginalis*[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 63(3): 257-260.
- [11] Ledger WJ, Witkin SS. Vulvovaginal Infections[M]. Washington, USA: ASM Press, 2007: 1263-1269.
- [12] Sobel JD. Vulvovaginal candidosis[J]. Lancet, 2007, 36(9): 1961-1971.
- [13] Schwirtz A, Taras D, Rusch K, et al. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2006, 5(4): 1-7.
- [14] Lowe NK, Neal JL, Ryan-Wenger NA. Accuracy of the clinical diagnosis of vaginitis compared with a DNA probe laboratory standard[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(1): 89-95.
- [15] Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract[J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(2): 253-273.
- [16] Donders GG. Definition and classification of abnormal vaginal flora[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2007, 2(1): 355-373.
- [17] Guzel AB, Ilkit M, Akar T, et al. Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of chrom ID Candida agar versus CHROM agar Candida for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species[J]. Med Mycol, 2011, 4(9): 16-25.
- [18] Ozcan K, Ilkit M, Ates A, et al. Performance of Chromogenic Candida agar and CHROM agar Candida in recovery and presumptive identification of monofungal and polyfungal vaginal isolates[J]. Med Mycol, 2010, 48(1): 29-34.
- [19] Dan M, Leshem Y, Yeshaya A. Performance of a rapid yeast in detecting *Candida* spp. in the vagina[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010, 67(1): 52-55.
- [20] Marot-Leblond A, Nail-Billaud S, Pilon F, et al. Efficient diagnosis of vulvovaginal candidiasis by use of a new rapid immunochromatography[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(12): 3821-3825.
- [21] Matsui H, Hanaki H, Takahashi K, et al. Rapid detection of vaginal *Candida* species by newly developed immunochromatography test[J]. Clin Vacc Immunol, 2009, 16(9): 1366-1368.
- [22] 王则宇, 王山梅, 杨红云, 等. 阴道炎五联检在白带常规检测中的应用研究[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(1): 91-93.
- [23] Malla N, Kaul P, Sehgal R, et al. The presence of dsRNA virus in *Trichomonas vaginalis* isolates from symptomatic and asymptomatic Indian women and its correlation with in vitro metronidazole sensitivity[J]. Indian J Med Microbiol, 2011, 29(2): 152-157.
- [24] Sivarajini R, Jaisankar TJ, Thappa DM, et al. Trichomoniasis; how do we diagnose in a resource poor setting[J]. Indian J Sex Transm Dis, 2013, 34(1): 25-31.
- [25] Nye MB, Schwebke JR, Body BA. Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 20(2): 188-197.
- [26] Huppert JS, Mortensen JE, Reed JL, et al. Rapid antigen testing compares favorably with transcription-mediated amplification assay for the detection of *Trichomonas vaginalis* in young women[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(2): 194-198.

(收稿日期: 2014-01-16 修回日期: 2014-04-08)