掘、探究总结，旨在为失眠的诊治扩宽思维，望为临床用药遣方提供新思路。

参考文献：

[1]余芳芳,王鹏,吴彬. 金元四大家辨治失眠辑要[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(4):10-12.
[2]李敏,王阶,何庆勇,等.《中华人民共和国药典》收载治疗失眠中成药的配伍规律[J].中医杂志,2016,57(7):558-562.
[3]陶弘景.名医别录[M].北京:人民卫生出版社,1986:42.
[4]GAO J , WANG Q , HUANG Y , *et al*. In Silico Study of Anti-Insomnia Mechanism for Suanzaoren Prescription[J]. Frontiers in Pharmacology, 2019,10:1-9.
[5]王文越,刘珊,吕琴,等.黄芪-当归药对益气活血药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(6):207-216.
[6]邵晓虹.酸枣仁汤镇静催眠有效部位群的筛选及其配伍研究[D].武汉:湖北中医药大学,2014.
[7]颜晓睿,李宁.动物行为学角度探讨“五脏藏神”的科学内涵[J].时珍国医国药,2020,31(1):156-157.
[8]李自艳,贾竑晓.中医“心藏神”的神经心理学内涵[J].中华中医药杂志,2020,35(11):5417-5420.
[9]杨丽,王彩霞.《黄帝内经》脾藏意主思的研究[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(9):1152-1154.
[10]周美伶,张星平,陈俊逾,等.脾不藏意不寐刍议[J].中华中医药杂志,2018,33(4):1261-1263.
[11]李自艳,曹龑,贾竑晓.中医“肺藏魄”的神经心理学内涵[J].中华中医药杂志,2020,35(2):677-680.
[12]贾宏晓,唐永怡,张继志.中医“五神藏”理论的认知心理学内涵及其精神科临床应用[J].北京中医药大学学报,2000,42(S1):1-3,19.
[13]曾凡玉,吴华堂.五脏辨失眠,肺首当其要[J].陕西中医,2015,36(1):71-73.
[14]欧宇芳,周德生,胡华.浅谈中医五神之“肝藏魂”理论与不寐的相关性[J].湖南中医杂志,2015,31(4):14-17.
[15]魏士雄,刘琼,王平.《伤寒杂病论》五脏皆令失眠及从神论治探讨[J].中医杂志,2018,59(13):1169-1170.
[16]廖思,赵恒侠,曾霖,等.李惠林教授运用经方治疗失眠验案采撷[J].世界中医药,2020,15(24):3839-3843.

作者简介：

房晓宁（1996 －），女，辽宁中医药大学硕士研究生，研究方向为神经内科学。

海英（1969 －），通讯作者，女，博士，教授，主任医师，研究方向为神经内科学。

编辑：张怀锦 编号：EA-3210528333（修回：2021-10-17）

脾虚湿阻型复发性外阴阴道假丝酵母菌病的阴道微生态研究

Study on the vaginal microecology of patients with recurrent vulvovaginal candida disease of spleen deficiency and dampness type

阮丽君[1] 李婉玲[1] 林海燕[1] 徐晓武[1] 朱 玲[2] 蔡 颖[3] 曹 茵[4] 张 莉[5] 罗颂平[2*]
（1. 南方医科大学第五附属医院，广东 广州，510900；2. 广州中医药大学第一附属医院，广东 广州，510405；
3. 南方医科大学，广东 广州，510515；4. 上海美吉生物医药科技有限公司，上海，200000；5. 定西市人民医院，甘肃 定西，743000）

中图分类号：R271.1 文献标识码：A 文章编号：1674-7860（2021）29-0032-06 证型：IDBG

【摘 要】目的：研究复发性外阴阴道假丝酵母菌病（Recurrent Vulvovaginal Candidiasis，RVVC）脾虚湿阻证的阴道微生态特点。方法：收集 RVVC 患者 35 例（脾虚湿阻证 30 例，湿热证 5 例），外阴阴道假丝酵母菌病（Vulvovaginal Candidiasis，VVC）患者 39 例（脾虚湿阻证 30 例，湿热证 9 例），正常组 37 例，通过比较证候分布及积分来探讨 RVVC 患者证候特点，以高通量测序（Illumina MiSeq Seguencing）作为研究手段，通过比较阴道微生态异同来阐析 RVVC 脾虚湿阻证阴道微生态与 RVVC 发病之间的关系。结果：RVVC 组与 VVC 组间证型分布差异无统计学意义。两组脾虚湿阻证积分、过氧化氢（H_2O_2）阳性率比较差异有统计学意义（$P < 0.05$）。RVVC 组湿热证患者阴道 pH 值与脾虚湿阻证患者阴道 pH 值比较差异有统计学意义（$P < 0.000\ 1$）；RVVC 组（35 ～ 45 岁）较组内（20 ～ 34 岁）阴道 pH 值升高（$P = 0.000\ 4$）；VVC 组（20 ～ 34 岁）较组内（35 ～ 45 岁）阴道 pH 值升高（$P = 0.000\ 8$）；RVVC 组的阴道菌落多样性下降；RVVC 组、VVC 组脾虚湿阻证患者的阴道菌落丰度均显著下降。结论：RVVC 脾虚湿阻证与湿热证患者的阴道微生态功能均存在一定的失调，但 RVVC 湿热证患者表现更为显著，其阴道 pH 值较脾虚湿阻证患者显著升高；RVVC 组脾虚湿阻证积分较 VVC 组脾虚湿阻证积分高，说明 VVC 反复发作，久则深入，或本自脾虚湿易潜伏，治宜扶正祛邪。RVVC 脾虚湿阻证患者的阴道菌落多样性下降，乳酸杆菌占比升高，治疗 RVVC 需重视重建阴道菌落丰度，促进优势菌群功能的恢复。

【关键词】复发性外阴阴道假丝酵母菌病；阴道微生态；脾虚湿阻证；湿热证；中医证型

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

【Abstract】Objective: To study the vaginal microecological characteristics of recurrent vulvovaginal candida disease (RVVC) with spleen deficiency and dampness obstruction. Methods: 35 RVVC patients (30 cases of spleen deficiency dampness syndrome, 5 cases of damp-heat syndrome), 39 cases of VVC patients (30 cases of spleen deficiency dampness syndrome, 9 cases of damp-heat syndrome), 37 cases in the control group were collected. The syndrome characteristics of RVVC patients were explored by comparing the distribution and integral of syndromes; and the relationship between vaginal microecology and the onset of RVVC were analyzed by comparing the similarities and differences of vaginal microecology. Results: There was no statistical difference in the distribution of syndrome types between the RVVC group and the VVC group. The scores of spleen deficiency and dampness and the positive rate of H_2O_2 were statistically different between the two groups (P<0.05). In the RVVC group, there was a statistically significant difference in vaginal pH between patients with damp-heat syndrome and those with spleen deficiency and dampness obstruction syndrome (P<0.000 1). The vaginal pH value of the 35~45 year-old patients in the RVVC group was higher than the 20~34 year-old patients (P=0.000 4). The vaginal pH value of the 20~34 year-old patients in the VVC group was higher than the 35~45 year-old patients in the group (P=0.000 8). The species diversity index of vaginal colonies in the RVVC group decreased significantly,which was lower than that in the VVC group and the normal group. The abundance of vaginal colonies in the patients with spleen deficiency and dampness obstruction syndrome in the VVC group and RVVC group decreased significantly. Conclusion: There are certain disorders in the vaginal microecological function of patients with RVVC spleen deficiency and dampness resistance syndrome or damp-heat syndrome, However, the performance of RVVC patients with damp-heat syndrome is more pronounced, because the vaginal pH value of patients with damp-heat syndrome is significantly higher than that of patients with spleen deficiency and dampness; the score of spleen deficiency and dampness in the RVVC group is higher than the VVC group, this phenomenon indicates that VVC recurs and the disease progresses after a long period of time, or the patient's own spleen deficiency leads to dampness and easy latentness, and treatment is suitable for strengthening the body and removing the evil. The diversity of vaginal colonies in the RVVC group decreased, and the proportion of lactobacilli increased. The treatment of RVVC should pay attention to the reconstruction of vaginal colony abundance and promote the recovery of the function of dominant flora.

【Keywords】Recurrent vulvovaginal candidiasis; Vaginal microecology; Spleen deficiency and dampness syndrome; Damp-heat Syndrome; TCM syndrome type

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2021.29.007

复发性外阴阴道假丝酵母菌病（Recurrent Vulvovaginal Candidiasis，RVVC）是指一年内有症状并经真菌学证实的外阴阴道假丝酵母菌病（Vulvovaginal Candidiasis，VVC）发作 4 次或以上者 [1]。RVVC 的发病率居于 14% ～ 28%（平均 23%）[2]。RVVC 的高发病率说明 RVVC 是一种常见病。有些患者无明显易感因素却反复发作，RVVC 严重影响了患者的生活质量、心理健康和性生活 [3]，RVVC 不仅给患者带来精神、心理压力，也给社会增加了经济负担。故我们需要重视 RVVC 的防治，积极寻找 RVVC 的危险因素。阴道微生态失调通常被定义为长期偏离低多样性及乳酸杆菌占主导的局势，阴道菌群的组成在生殖道感染的易感性和结果中起关键作用。RVVC 病性多虚实夹杂，“正虚湿伏”为 RVVC 的主要病机 [4]。本项目立足于中医辨证论治的基本思想，采用单中心、病例对照研究方法，以同病（RVVC）异证（脾虚湿阻证与湿热证）及异病（RVVC、VVC）同证（脾虚湿阻证）作为研究对象，以高通量测序（Illumina MiSeq Sequencing）作为研究手段，通过观察各组阴道微生态变化，比较各组菌落组成异同，旨在探讨与脾虚湿阻证相关的阴道微生态特点，为 RVVC 的防治提供一定的理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本课题的研究对象来自于 2020 年 6 － 9 月在南方医科大学第五附属医院就诊的 RVVC 及 VVC 患者，正常组来自南方医科大学第五附属医院健康体检科的健康人群。其中 RVVC 组 35 例，VVC 组 39 例，正常组 37 例，共纳入 111 例。本次研究经过伦理委员会批准（批准号：2020-FCK-K-002）。中国临床研究试验注册号（ChiCTR2100041647）。

RVVC 组年龄 21 ～ 45 岁，平均（33.08±7.77）岁，VVC 组年龄 20 ～ 45 岁，平均（31.97±8.19）岁，正常组年龄 20 ～ 45 岁，平均（33.83±7.35）岁。RVVC 组身体质量指数平均值（21.51±1.78）kg/m^2，VVC 组（21.91±3.92）Kg/m^2，正常组（21.93±2.58）kg/m^2。RVVC 组孕次（1.94±1.60）次，VVC 组孕次（1.92±1.20）次，正常组孕次（2.00±1.98）次；RVVC 组产次（1.42±0.97）次，VVC 组产次（1.35±0.98）次，正常组产次（1.37±0.89）次；RVVC 组流产次数为（0.51±1.17）次，VVC 组（0.56±0.82）次，正常组（0.62±1.44）次。三组间孕次、产次及流产次数比较差异均无统计学意义，三组间文化程度分布差异无统计学意义（P ＞ 0.05）。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照《外阴阴道假丝酵母菌病诊治规范（草案）》[5] 及《妇产科学》[1] 拟定。若一年内有症状并经真菌性证实的 VVC 发作 4 次或以上者，诊断为 RVVC。

1.2.2 中医辨证标准

带下病是指带下量明显增多或减少，色、质、气味发生异常，或伴有全身或局部症状者。带下过多是指带下量明显增多，色、质、气味异常，或伴有局部及全身症状者 [6]。阴痒是指妇女外阴瘙痒，甚则痒痛难忍，坐卧不宁，或伴带下增多等 [6]。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

中医辨证标准参照《中医新药临床指导原则》[7]（2002年试行版）、《中医妇科学》[6]《证素辨证学》[8]及《中医病证诊断疗效标准》[9]带下病脾虚湿阻证及湿热证的辨证标准，选择主要症状及次要症状进行积分。

1.2.2.1 脾虚湿阻证

主症：带下量多，色白或淡黄，质稀薄，或如涕如唾，绵绵不断，无臭；食少纳呆；体倦乏力；食后或午后腹胀；大便异常（溏、先硬后溏、时溏时硬）。舌质淡，舌体胖或有齿印，苔薄白，脉细弱或细缓。

1.2.2.2 湿热证

主症：带下量多，色黄或呈脓性，质黏稠，有臭味，或带下色白质黏，呈豆渣样；外阴瘙痒，或有痛感；口渴少饮；脘腹胀闷，或小腹作痛；食少纳呆；大便溏而不爽；舌质红，舌苔黄腻。舌质红或舌淡红，舌苔黄腻或白腻微黄，脉滑或滑数或濡数或濡略瘦。

1.3 纳入标准

1.3.1 病例组

①符合上述西医诊断标准及中医诊断标准，中医辨证分型属于脾虚湿阻证或湿热证；②女性，年龄20～40岁，已婚或有性生活者，月经周期规律且正常；③入选前两周内未使用任何抗生素和微生态制剂者；④自愿参加并签署知情同意书。

1.3.2 正常组

①年龄20～50岁，已婚或有性生活者，月经周期规律且正常；②按随机及均衡原则，选取健康的要求孕前检查的正常未孕妇女；③阴道分泌物检查：阴性；④中医体质属于平和质；⑤入选前两周内未使用任何抗生素和微生态制剂者；⑥自愿参加并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①不符合纳入标准者；②患糖尿病及口服避孕药者；③伴有心肝肾等主要脏器严重病变者、造血系统疾病以及肿瘤等无法保证本研究顺利进行者；④无法合作者，如合并有神经系统及精神疾病史或不愿意合作者；⑤3个月内曾接受过全身抗真菌治疗或1个月内曾接受过外用抗真菌药物治疗者；⑥患有免疫性疾病或正在服用免疫抑制剂或调节剂者或入组前1年有免疫疫苗接种者；⑦混合阴道感染，如混合滴虫感染、细菌性阴道炎、支原体、衣原体感染患者；⑧正在参加其他临床试验的受试者。

1.5 实验指标检测

研究对象取妇科检查体位，暴露阴道，用2支一次性使用无菌采样拭子（浙江拱东医疗器械股份有限公司，浙械注准20192220040）从阴道侧壁上1/3处（避开侧穹窿）取阴道分泌物，反复三次顺时针涂取。第1支用来做阴道菌群多样性检测（将所有样本送至上海美吉生物医药科技有限公司进行Illumina Miseq平台进行双端序列测序），第2支用来进行阴道分泌物微生态检测。

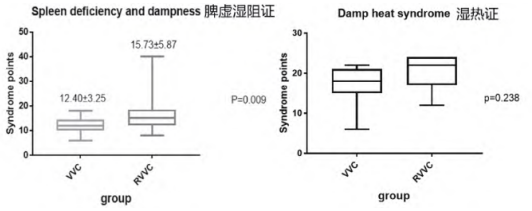
1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行分析。采用双人数据输入。计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，计数资料以百分比（%）表示，计量资料采用方差齐性检验方差，若方差齐，采用单因素方差分析（One-Way ANOVA）；若方差不齐，采用多个样本比较的秩和检验（Wilcoxon rank sum tests），并用多重比较法进行校正。

2 结 果

2.1 中医证候研究

本研究纳入RVVC组脾虚湿阻证者30例（30/35），湿热证者5例（5/35）；VVC组脾虚湿阻证者30例（30/39），湿热证者9例（9/39）。RVVC组与VVC组间脾虚湿阻证及湿热证的分布差异无统计学意义。RVVC组脾虚湿阻证积分为（15.73±5.87）分，VVC组脾虚湿阻证积分为（12.40±3.25）分，组间比较差异有统计学意义（$P < 0.05$）。RVVC组湿热证积分为（20.80±2.25）分，VVC组湿热证积分为（17.33±1.67）分，组间比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。见图1。



注：RVVC为复发性外阴阴道假丝酵母菌病；VVC为外阴阴道假丝酵母菌病。

图1 RVVC组、VVC组间脾虚湿阻证及湿热证积分比较

2.2 阴道微生态比较

2.2.1 RVVC组、VVC组、正常组阴道微生态比较

三组间清洁度、乙酰氨基葡萄糖苷酶、白细胞酯酶、过氧化氢（H_2O_2）分布差异有极显著统计学意义。而组间唾液酸苷酶，β-葡萄糖醛酸酶分布则差异无统计学意义。见表1。

表1 RVVC组、VVC组、正常组阴道微生态比较

阴道微生态	正常组（平均秩）	VVC组（平均秩）	RVVC组（平均秩）	χ^2值	P值
清洁度	33.53	65.68	68.97	31.05	＜0.001
乙酰氨基葡萄糖苷酶	35.86	67.65	64.30	25.50	＜0.001
唾液酸苷酶	53.00	55.85	59.34	4.56	0.102
白细胞酯酶	41.46	60.68	66.16	15.22	＜0.001
β-葡萄糖醛酸酶	54.50	55.92	57.67	2.22	0.330
过氧化氢	39.93	59.69	68.87	24.75	＜0.001

注：RVVC为复发性外阴阴道假丝酵母菌病；VVC为外阴阴道假丝酵母菌病。

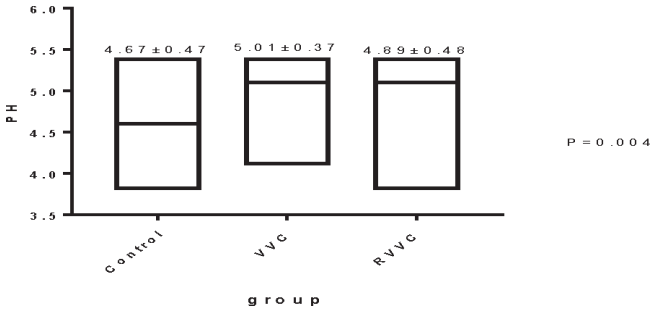
2.2.2 RVVC脾虚湿阻证组、VVC脾虚湿阻证组、正常组阴道微生态比较

正常组、VVC组、RVVC组属脾虚湿阻证阴道微生态比较，发现三组间清洁度（$\chi^2 = 20.85$，$P < 0.001$）、乙酰氨基葡萄糖苷酶（$\chi^2 = 17.72$，$P < 0.001$）、白细胞酯酶（$\chi^2 = 16.82$，$P < 0.001$）、H_2O_2（$\chi^2 = 22.58$，$P < 0.001$）分布差异有统计学意义。而组间唾液酸苷酶（$\chi^2 = 1.72$，$P = 0.423$）、β-葡萄糖醛酸酶（$\chi^2 = 1.76$，$P = 0.414$）分布差异无统计学意义。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.3 阴道 pH 值比较

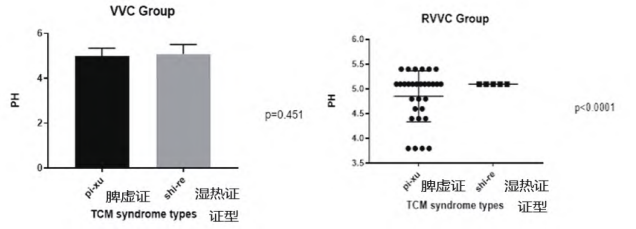
RVVC 组、VVC 组、正常组阴道 pH 比较差异有统计学意义（$P = 0.004$），VVC 组阴道 pH 值较正常组 pH 值增高（$P = 0.001$）。见图 2。



注：Control为正常组；RVVC为复发性外阴阴道假丝酵母菌病组；VVC为外阴阴道假丝酵母菌病组。

图2 RVVC组、VVC组、对照组阴道pH值比较

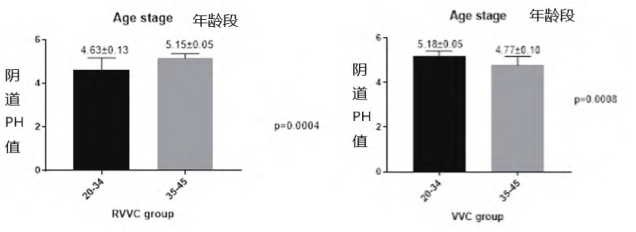
RVVC 组、VVC 组内不同证型阴道 pH 比较，RVVC 组湿热证患者阴道 pH 为（5.10±0.00），RVVC 组脾虚湿阻证患者阴道 pH 值为（4.85±0.94），组间比较差异有显著的统计学意义（$P < 0.000\ 1$）。VVC 组内脾虚湿阻证与湿热证患者阴道 pH 值差异无统计学意义（$P > 0.05$）。见图 3。



注：RVVC为复发性外阴阴道假丝酵母菌病；VVC为外阴阴道假丝酵母菌病。

图3 RVVC组、VVC组内脾虚湿阻证与湿热证阴道pH值比较

RVVC 组、VVC 组不同年龄阶段阴道 pH 比较，20 ～ 34 岁的 RVVC 患者阴道 pH 值为（4.63±0.13），35 ～ 45 岁的 RVVC 患者阴道 pH 值为（5.16±0.05），组间比较差异有显著的统计学意义（$P = 0.000\ 4$）；20 ～ 34 岁的 VVC 患者阴道 pH 值为（5.18±0.05），35 ～ 45 岁的 VVC 患者阴道 pH 值为（4.77±0.10），组间比较差异有显著统计学意义（$P = 0.000\ 8$）。见图 4。

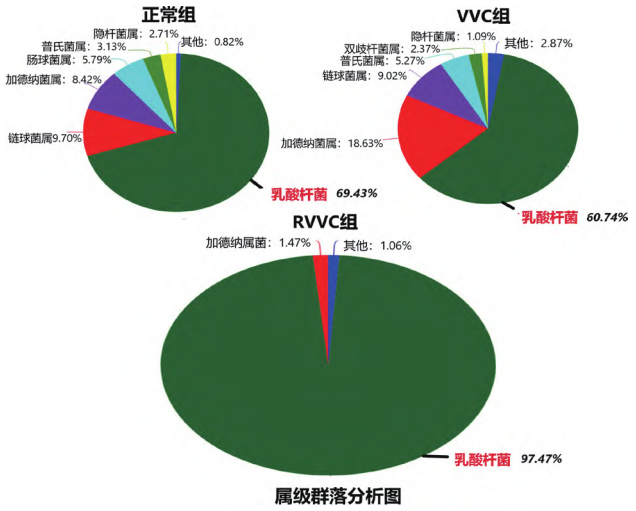


注：RVVC为复发性外阴阴道假丝酵母菌病；VVC为外阴阴道假丝酵母菌病。

图4 RVVC组、VVC组内不同年龄段阴道pH值比较

2.4 阴道菌落多样性比较

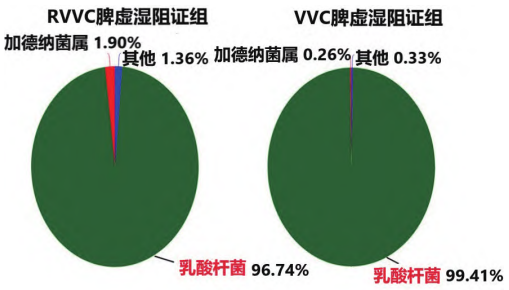
RVVC 组、VVC 组及正常组阴道菌落多样性比较，RVVC 组、VVC 组及正常组的物种丰度比较结果表明，RVVC 组患者阴道菌落中乳酸杆菌含量为 97.47%，VVC 组患者阴道菌落中乳酸杆菌含量为 60.74%，正常组患者阴道菌落中乳酸杆菌含量为 69.43%。VVC 组和正常组的菌落丰度相当，但是 RVVC 组中阴道菌群多样性显著降低。见图 5。



注：RVVC为复发性外阴阴道假丝酵母菌病；VVC为外阴阴道假丝酵母菌病。

图5 RVVC组、VVC组及正常组菌群饼图

RVVC 组、VVC 组脾虚湿阻证菌群分布情况显示 RVVC 组、VVC 组脾虚湿阻证患者的阴道菌落丰度均显著下降。见图 6。



注：RVVC为复发性外阴阴道假丝酵母菌病；VVC为外阴阴道假丝酵母菌病。

图6 RVVC组、VVC组脾虚湿阻证菌群分布情况

3 讨 论

VVC 是一种常见的外阴阴道炎症，主要由白色假丝酵母菌引起，约 75% 的育龄妇女一生中至少会感染一次 VVC[1]，VVC 的平均发病年龄为 32.71 岁，以 25 ～ 35 岁感染最多 [10]，本次调查发现，39 例 VVC 患者平均年龄 32 岁；35 例 RVVC 患者平均年龄 32 岁，说明本病好发于育龄女性，可能与性生活活跃有关。RVVC 患者、VVC 患者及正常组之间孕次、产次及流产次数比较差异均无统计学意义，说明 RVVC 的发病

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

与孕产史可能相关性不大。三组间身体质量指数比较差异无统计学意义，说明 RVVC 发病与肥胖关系并不密切，这与段渭云[11]的研究结果及阮丽君研究结论[12]一致。而卓有珍等[13]通过对 2 200 例产前门诊就诊的孕妇进行阴道分泌物假丝酵母菌检测，并对所有对象进行问卷调查，发现阴道分泌物检测阳性的孕妇肥胖比例显著高于检测阴性的孕妇，并指出肥胖属于妊娠期假丝酵母菌病的高危易感因素之一，可能由于 RVVC 的非糖尿病患者本身存在糖代谢异常，又或者由于在妊娠期体内激素水平的波动引发阴道微生态的失调，加之肥胖患者本身存在一定程度的糖脂代谢紊乱，多种因素导致妊娠期肥胖患者对假丝酵母菌的感染机会增加。

八纲辨证是中医辨证总纲，而其中阴阳是辨病性的总纲，阴证是指体内阳气虚衰之证，而阳证是一般是指体内阳气盛、正气不衰之证，由于脏腑器官功能亢进而成[14]。本研究选择脾虚湿阻证及湿热证即阴证与阳证的代表。RVVC 组、VVC 组间脾虚湿阻证的分布差异无统计学意义，但 RVVC 组脾虚湿阻证积分较 VVC 组脾虚湿阻证积分高，且差异有统计学意义。中医证候评分是具有中医特色的临床评价指标，RVVC 组脾虚湿阻证的证候总积分较 VVC 组高，说明 VVC 反复发作，久则深入。这也从量化的角度阐明了 VVC 反复发作的病因病机，提示 RVVC 患者临证需扶正固本，而对 VVC 患者则需已病防变，密切追踪随访，规范用药，减少患者经验性随意用药，避免耐药菌株产生。又或者缘于患者本自脾虚湿易潜伏。因带下病系湿邪为患，脾肾功能失常是发病的内在条件，内湿的产生与脏腑气血功能失调息息相关，饮食不节，劳倦过度，或忧思气结，损伤脾气，脾虚运化失职，水湿内停，下注任带，更易招致外湿，两湿相合，伤及任带，带脉失约，故 VVC 反复发作。故临床针对 RVVC 患者，需谨守其“本虚标实”的病机，勿忘其“正虚邪恋”之势，治疗上勿拘于脾虚，但也勿忘于顾脾。正如张介宾在《景岳全书·杂证谟·脾胃》中所述：“凡先天之有不足者，但得后天培养之力，则补天之功，亦可居其强半。此脾胃之气所关于人生者不小。”

阴道微生态是由阴道微生物群、宿主的内分泌系统、阴道的解剖结构及阴道局部免疫系统共同组成的生态系统[1]。兼性厌氧的乳酸杆菌能产生 H_2O_2，是健康育龄女性阴道内的优势菌株，H_2O_2 是一种极弱的酸，当阴道菌群中的优势乳杆菌数量减少时，产生 H_2O_2 减少，阴道 pH 值较正常升高，阴道微生态失衡，其他微生物开始占据主导地位而大量繁殖，导致阴道炎发病。当 $H_2O_2 \geqslant 2$ μmol/L（阴性）时，说明阴道乳酸杆菌功能正常[15]。如 H_2O_2 检测结果为阳性，说明阴道微环境处在亚健康状态。乳酸杆菌可产生乳酸、H_2O_2、细菌素及其他抗微生物物质来抑制阴道病原微生物的生长。本次调查发现 RVVC 组与 VVC 组的 H_2O_2 阳性率均较正常组差异有统计学意义，且 RVVC 组患者阴道微生态中 H_2O_2 阳性率较 VVC 组高，差异有统计学意义。说明 RVVC 患者阴道内乳酸杆菌的功能较 VVC 患者呈进一步下降趋势，有程度上的加重。说明 VVC 向 RVVC 演变过程中病久则深，正气愈虚，正虚邪恋；又或者该类患者自身阴道优势菌乳酸杆菌的功能下降，产乳酸及 H_2O_2 等的效能下降，不能抑制其他微生物的生长，而临床治疗的重心侧重在抗真菌治疗上，往往忽略了恢复乳酸杆菌的功能，以至于即使 RVVC 患者通过阴道放置乳酸杆菌活菌胶囊增加乳酸杆菌数量，也未能减少 RVVC 患者的远期复发率。

《素问·上古天真论篇》指出：“女子七岁，肾气盛，齿更发长……五七，阳明脉衰，面始焦，发始堕。”阳明者，多气多血，为气血居之所。脾属土，为后天之本，气血生化之源。随着年龄的增长，“五七”阳明脉衰，该节点也成为肾中天癸由盛转衰的转折点，故本研究将各组研究对象分 20 ～ 34 岁、35 ～ 45 岁两个年龄段展开分析。结果发现 RVVC 组及 VVC 组内不同年龄段阴道 pH 比较差异均有统计学意义。RVVC 组（35 ～ 45 岁）阴道 pH 值较 RVVC 组（20 ～ 34 岁）高，差异有统计学意义。虽然 RVVC 患者阴道乳酸杆菌在菌落中占比显著升高，但其阴道 pH 值却与正常组比较差异无统计学意义，说明阴道乳酸杆菌功能下降。RVVC 病性多虚中夹实，以正虚为主。加之“五七”之后后天之本脾胃不能较好得滋养先天，肾气不充，肾阳不温，故天癸失养。肾为阳气之根，脾阳有赖肾阳之温煦，若肾阳不温，则脾之运化及升清降浊之力减退，即土之稼穑力减退，乳杆菌功能失调加剧，阴道黏膜的屏障作用弱化，阴道 pH 值升高。VVC 组（20 ～ 34 岁）阴道 pH 值较 VVC 组（35 ～ 45 岁）高，差异有统计学意义。疾病初起，正气与之抗争，邪正相争。“五七”未至者肾气旺盛，任通冲盛，阴道菌落丰度可；“五七”已至者肾气渐衰，任虚冲衰，阴道菌落丰度下降，乳酸菌占比升高，此时因疾病初发，乳酸菌功能尚可，故其阴道 pH 值较“五七”未至者明显降低。

RVVC 组湿热证患者阴道 pH 高于 RVVC 组脾虚湿阻证患者阴道 pH 值，说明同一疾病不同证型间存在着一定的差异性，与中医学“同病异治”法相呼应。带下病发病部位位于外阴阴道，其发病病机则通过局部症状体征及四诊合参确认，即局部和整体辨证的有机统一。局部辨证，即观察外阴阴道黏膜色泽、形态及其分泌物的色、态、味[16]。临床上观察到不同证型的 RVVC 患者发作期阴道局部症状表现不同。脾虚湿阻证患者阴道黏膜色泽大部分呈淡红色，以局部瘙痒为主，痒重于痛，阴道分泌物量中等，乳白色，质略稀；而湿热证患者阴道黏膜大多潮红，局部瘙痒灼痛，痛痒程度相当，分泌物量多，色白质稠，呈团块状附着于阴道壁，难以拭去。因 RVVC 湿热证患者阴道局部假丝酵母菌大量繁殖，使产 H_2O_2 的乳酸杆菌数量显著减少，阴道 pH 值升高，故其阴道 pH 值较脾虚湿阻证更高，且差异有统计学意义。

阴道菌群的组成影响着阴道微生态，优势菌比例失调或者阴道菌落多样性下降都会导致阴道的生态平衡破坏。脾虚湿阻证患者阴道菌群多样性下降，优势菌群比例失调，故易反复。阴道菌落多样性有着“土爱稼穑”的特点，属阴。脾为太阴湿土，喜燥而恶湿，得阳始运，若脾虚湿阻，则阴道菌落丰度下降，易感外邪，甚至内湿与外湿相合，与局部气血相搏结，致缠绵难愈。RVVC 组、VVC 组、正常组阴道菌落中乳酸杆菌含量分别为 97.47%、60.74%、69.43%。张玉诺等[17]也发现正常育龄女性阴道乳酸杆菌属为优势菌属，相对丰度达 56.3%。正常组和 VVC 组的菌落丰度相当，但 RVVC 组中阴道菌群多样性明显降低。说明 RVVC 组的乳酸杆菌比

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

例明显上升，但是物种丰度明显下降。该结果与 XIAO 等 [18] 的研究结果相一致。RVVC 组患者阴道菌落中物种多样性指数显著下降，低于 VVC 组和正常组。有研究发现为了保持小鼠肠道对白色念珠菌的定植抗性，需要共性厌氧菌占所有肠道细菌的 99％以上。[19] 完整的肠道微生物群在维持肠道黏膜抵御微生物病原体入侵有着重要的作用 [20]。对于阴道局部环境而言，适度的菌落多样性是有益的。故推测也许 RVVC 患者阴道菌落多样性下降导致阴道微生物群失去原有的完整性，故阴道不能有效维持假丝酵母菌的定植抗性；也可能阴道菌落丰度与阴道黏膜局部免疫有一定的相关性。

乳酸杆菌为阴道内优势菌，可以产生 H_2O_2，具有升发之性，属阳，而阴道菌落多样性构成了阴道微生态，有着“土爰稼穑”的特点，属阴。RVVC 组阴道乳酸杆菌占比显著升高，可能与反复阴道纳药或者口服抗真菌药物全身用药有关，抗真菌药物的作用机制是抑制真菌细胞膜的合成，而对阴道微环境的保护作用较小。此外，部分中成药制剂药性寒凉，阴胜阳微，阴道局部纳药对阴道局部微环境的阳气可能存在一定的影响。反复用药虽然可以抑制真菌，但与此同时也对有益的乳酸杆菌功能造成了一定的影响，故机体的乳酸菌占比可能代偿性上升。即使 RVVC 患者阴道内乳酸杆菌占比明显升高，其阴道 pH 值与正常组相比差异并无统计学意义，说明 RVVC 患者的乳酸菌功能下降。在临床上也经常观察到通过中药巩固治疗后的 RVVC 患者阴道 pH 值有逐渐下降趋势，说明 RVVC 患者在中医药扶正固本后，其阴道乳酸菌功能逐渐恢复。

《灵枢·师传篇》：“脾者，主为卫。”营主濡养润泽为阴，卫主温养肌肤为阳。脾虚则营卫气血生化乏源，脾虚湿阻可致卫气失司，故气薄无以卫外，则邪气所感，怯懦难御，动之则受邪。正如《灵枢·本脏第四十七篇》中所述：“卫气者，所以温分肉，充皮肤，肥腠理，司开阖者也。”说明卫气与阴道黏膜的屏障作用密切相关。《女科经纶》指出：“若卫气虚，则分肉不温，皮肤不充，腠理不肥，而开阖失司也。况胃为血海，水液汇焉。胃者，中央之土，又主肌肉而约血水。卫气与胃气俱虚，则肌弱而肤空，血与水不能约制，是以休作无时，不暂停也。然则封之止之，可不加意余固卫厚脾之剂乎？”强调了健脾强卫的重要性。明代武之望在《济阴纲目》中指出：“然暂止而终不止者，盖卫司开阖，而为荣血之主。脾胃为血海水液之会。卫气与胃气俱虚，则血液无所约制。”进一步印证了脾虚而阴道黏膜屏障作用弱化。据此，针对 RVVC 脾虚湿阻型患者的阴道微生态特点，治疗策略应以健脾祛湿为立足点，重建阴道微生态的菌落丰度，促进优势菌群如乳酸杆菌等功能的恢复。缓解期应正本清源，辨证施治，调理五脏，使其阴阳平和，预防反复 [16]。

参考文献：

[1]谢幸,孔北花,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:238-243.

[2]BLOSTEIN F,LEVIN E,WAGNER J,*et al*.Recurrent vulvovaginal candidiasis[J].Ann Epidemiol,2017,27:575-582.

[3]FUKAZAWA EI,WITKIN SS,ROBIAL R,*et al*.Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues[J].Arch Gynecol Obstet,2019,300:647-650.

[4]朱玲,罗颂平,许丽绵,等.复发性外阴阴道假丝酵母菌病中医病机特点及防治策略[J].新中医,2010,42(1):7-8.

[5]中华妇产科学分会感染性疾病协作组.外阴阴道假丝酵母菌病诊治规范(草案)[J].中华妇产科杂志,2004,39(6):430-431.

[6]张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2005.

[7]郑筱萸.中医新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技,2002:73-77.

[8]朱文锋.证素辨证学[M].北京:人民卫生出版社,2008:198-199.

[9]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:248.

[10]阚思玥.中国10城市外阴阴道假丝酵母菌病临床流行病学及其病原菌药物敏感性检测的研究[D].北京:北京协和医学院,2018.

[11]段渭云,王冬梅,史志艳.复发性外阴阴道假丝酵母菌病发病危险因素与治疗分析[J].海南医学,2017,28(21):3475-3478.

[12]阮丽君.RVVC证候特点与患者阴道局部IL-4、IL-12、IFN-γ水平的研究[D].广州:广州中医药大学,2012.

[13]卓有珍,肖小丽,杜丽伟.妊娠期妇女外阴阴道假丝酵母菌携带情况与相关因素分析[J].中国实用医药,2013,8(13):21-22.

[14]曲骞,杨国旺,侯炜,等.中医辨证治疗晚期结直肠癌化疗失败患者循环肿瘤DNA状态与预后的相关性[J].中医杂志,2020,70(19):1710-1716.

[15]黄业亚,唐维政,孙鸿高,等.女性生殖道乳酸杆菌密度与阴道病分类的相关性[J].海南医学,2017,28(18):3001-3004.

[16]阮丽君,朱玲,郜洁,等.岭南罗氏妇科论治复发性外阴阴道假丝酵母菌病发微[J].中华中医药杂志,2019,34(12):5713-5716.

[17]张玉诺,李玉珍,齐旻芳,等.30例育龄妇女阴道菌群Illumina高通量测序分析[J].华南国防医学杂志,2019,33(9):603-616.

[18]XIAO M A , CAI H , YAN H E , *et al*. Longitudinal analysis of vaginal microbiota in women with recurrent vulvovaginal candidiasis[J]. J South Medi Univer,2017,37(2):192.

[19]BEAUGERIE,L, PETIT,J.C.Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea[J].Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol,2004,18:337-352.

[20]FAN D,COUGHLIN LA,NEUBAUER MM,*et al*.Activation of HIF-1α and LL-37 by commensal bacteria inhibits Candida albicans colonization[J].Nat Med,2015,21(7):808-814.

基金项目：

广东省罗颂平名中医工作室项目，粤中医办函 [2019]5 号；院长基金（YZ2020MS05），RVVC 脾虚湿阻证与湿热证病证结合的阴道微生态研究；广东省中医药局课题（完带汤调节阴道菌落丰度治疗脾虚湿阻型 RVVC 的临床研究）。

作者简介：

阮丽君（1985 －），女，博士，研究方向为生殖健康与生殖障碍的中医药研究。

罗颂平（1957 －），通讯作者，女，广东南海人，教授，博士研究生导师，主任医师，研究方向为生殖健康与生殖障碍的中医药研究。

编辑：弓良彦 编号：EA-3210510082（修回：2021-10-15）

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net