

DOI: 10.19538/j.fk2024110114

《外阴阴道假丝酵母菌病中国诊治指南(2024 版)》 解读:关于复发性外阴阴道假丝酵母菌病 治疗管理的若干问题

李 婷,宗晓楠,张 展,范琳媛,刘朝晖

关键词: 外阴阴道假丝酵母菌病;复发性外阴阴道假丝酵母菌病;诊断;治疗;指南解读**Keywords:** vulvovaginal candidiasis; recurrent vulvovaginal candidiasis; diagnosis; treatment; guide interpretation**中图分类号:** R711.3 **文献标志码:** A

全球每 10 万人中约有 3871 例复发性外阴阴道假丝酵母菌病 (recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC) 患者,每年影响近 1.38 亿女性,以 25~35 岁的女性最为常见,病程长者甚至可持续几十年^[1]。大多数抗真菌药物对外阴阴道假丝酵母菌病 (vulvovaginal candidiasis, VVC) 患者效果较好,但部分患者多次发作进展成 RVVC,则难以根除,一旦产生唑类药物耐药则临床用药非常有限,严重影响患者生活质量,故 RVVC 为 VVC 临床工作中的难点和重点。

2019 年英国性健康与 HIV 协会 (British Association for sexual Health and HIV, BASHH) 更新了《外阴阴道假丝酵母菌病国家管理指南》(以下简称“2019 年英国 BASHH 指南”)^[2]。2020 年 1 月美国妇产科医师学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 发布了《非妊娠期阴道炎管理指南》(以下简称“2020 年 ACOG 指南”)^[3],随后 2021 年美国疾病控制和预防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 发布了最新版的《2021 年性传播感染诊治指南》(以下简称“2021 年美国 CDC 指南”)^[4]。2024 年,中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组在 2004 年及 2012 年两版《外阴阴道假丝酵母菌病诊治规范》的基础上采用 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) 评价证据质量和推荐等级,修订了最新版 VVC 的诊疗原则及具体方案 (以下简称“2024 年中国指南”)^[5]。本文对 2024 年中国指南的 RVVC 部分进行解读,以期临床医生对 RVVC 的规范诊治提供参考。

1 RVVC 的定义及反复发作的原因

2024 年中国指南指出, RVVC 指 1 年内 VVC 发作 4 次或以上者,同 2020 年 ACOG 指南。1 年内发作次数达不到 4

次者,诊断为 VVC 再发。而 2021 年美国 CDC 指南则定义为 1 年内有症状的发作 3 次或以上者。而 2019 年英国 BASHH 指南则将 RVVC 更详细地定义为 1 年内 VVC 发作 4 次及以上,其中至少 2 次有症状发作被显微镜检查或培养证实 (至少必须进行 1 次真菌培养)。RVVC 反复发作的原因十分复杂,目前认为宿主易感因素和阴道再感染的原因^[6]。1996 年 Fidel 等^[7]提出,局部获得性黏膜免疫以及细胞免疫机制可能是 RVVC 发生的关键。他们随后研究发现,症状性复发更多地取决于宿主因素,而不是致病微生物本身因素^[8]。RVVC 既可以是特发性的,也可以是继发性的,其反复发作的原因包括糖尿病血糖控制不佳、3 个月内频繁使用过抗生素、妊娠、激素补充治疗、免疫力低下或免疫抑制治疗、铁缺乏及不良生活习惯等,其中不良生活习惯包括过度清洗阴道、长期使用卫生用品、穿紧身衣物,也是 VVC 复发的高危因素^[2]。

2 RVVC 的病原学根源

既往有学者提出肠道储库学说,但有研究表明, RVVC 患者肠道中储存的酵母菌数目及种类方面和对照组无显著差异^[9],故现认为 RVVC 的致病真菌起源于阴道本身。我国一项 RVVC 患者的核型同源性分析研究证实, RVVC 患者的主要致病菌为白假丝酵母菌,且 RVVC 再发时致病菌可能为阴道内同一定植菌株^[10],与国外研究结果一致^[6]。RVVC 患者反复发作时重复进行真菌培养及药物敏感性分析对正确选择敏感的抗真菌药物十分重要。长期抗真菌治疗会导致先天性耐药的光滑假丝酵母菌或白假丝酵母菌耐药株过度生长。越来越多研究报道 RVVC 患者对氟康唑耐药,非白假丝酵母菌感染引起的感染更易耐药。早期的流行病学研究发现,几乎所有对氟康唑耐药的白假丝酵母菌其宿主曾接受过氟康唑治疗,唑类药物耐药可能会受医师临床药物应用的影响^[11]。因此,2024 年中国指南推荐,难治性或 RVVC 病例建议同时行真菌培养及药物敏感性试验。真菌培养一般至少需要 48~72h,建议根据真菌培养和药物敏感性试验结果选择抗真菌药物。

基金项目:国家自然科学基金(81771530,81801406)

作者单位:首都医科大学附属北京妇产医院妇科/北京妇幼保健院,北京 100026

通信作者:刘朝晖,电子信箱:liuzhaohui@ccmu.edu.cn

3 RVVC 的治疗

3.1 强化治疗及巩固治疗的方案选择及比较 多数情况下 RVVC 无法被完全治愈,抗真菌药物治疗方案旨在抑制症状复发^[12]。目前国内外指南均统一推荐 RVVC 治疗包括强化治疗和巩固治疗两阶段,在强化治疗达到真菌学治愈后,需巩固治疗半年。临床上根据病史如考虑可能为 RVVC,建议取阴道分泌物检测同时行真菌培养和药物敏感试验,根据真菌培养和药物敏感试验结果选择抗真菌药物。与 2012 年版中国诊治规范不同的是,2024 年版增加了制霉菌素 14d 用药方案,推荐常用药物氟康唑、克霉唑、咪康唑、制霉菌素等,不同版本指南具体方案见表 1。巩固治疗阶段可根据既往发作规律用药。对于每个月规律性发作者,可在每次发作前预防用药。对无规律性发作者,采用每周用药。一项 RVVC 的荟萃分析^[1]指出,口服或局部抗真菌药物治疗组患者的 6 年临床和真菌学复发率均低于安慰剂组。接受抗真菌药物治疗的患者的 1 年临床复发率低于安慰剂组,但真菌学复发率与安慰剂组无明显差异。

口服用药方面,四版指南均推荐氟康唑 0.15g,第 1、4、7 天口服。局部用药方面多建议参照单纯性 VVC 用药,但疗程延长。2019 年英国 BASHH 指南指出,如果巩固期采用每周 1 次 150mg 氟康唑口服方案期间发作,建议更改为每周 2 次 150mg 氟康唑口服方案。对于既往有过敏史患者可添加西替利嗪 10mg 或抗组胺类药物。目前证据暂不支持低剂量长疗程方案治疗 RVVC,如氟康唑 50mg qd 共 14~

28d,该方案易导致真菌耐药性升高。巩固治疗完成后如发作不频繁,则按单次发作治疗;如仍频繁发作(1 年≥4 次),应重复强化及巩固治疗方案。2020 年 ACOG 指南未明确指出具体治疗方案,但指出持续 6 个月氟康唑 150mg 每周 1 次巩固抗真菌治疗可成功控制 90% 以上的症状发作,约 50% 白假丝酵母菌感染导致的 RVVC 患者可观察到长期的保护作用^[13]。对唑类剂量依赖性敏感(susceptible-dose dependent, SDD)的假丝酵母菌,可酌情增加剂量,如氟康唑 0.2g,每 48h 1 次。对于不宜使用氟康唑治疗的患者,可以选择局部药物治疗方案,如克霉唑(每周 500mg 或每周 2 次 200mg)。研究表明, RVVC、外阴明显抓痕、病程较长和疾病家族史的女性对氟康唑巩固治疗方案失败的风险更大^[14]。

我国阴道分泌物中假丝酵母菌的体外药敏试验证明白假丝酵母菌和非白假丝酵母菌对唑类药物存在程度不等的耐药,但均对制霉菌素敏感,此外首诊和复发 RVVC 患者均对制霉菌素敏感^[10,15]。由于光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌常常对氟康唑耐药,2019 年英国 BASHH 指南指出,如果鉴定出非白假丝酵母菌,可选择制霉菌素 10 万 U,每晚 1 次,共 14d,阴道用药,共 6 个月。对于体外药敏试验证明 MIC 升高但仍被认定为易感的白假丝酵母菌分离株,建议采用更高和更频繁的氟康唑方案(每 48h, 200mg~300mg 口服 1 次,持续 1 周),但应避免重复方案给药,以免耐药性进一步进展。

表 1 四版 VVC 指南中抗菌药物治疗方案总结

治疗阶段	用药途径	2024 年中国指南	2021 年美国 CDC 指南	2020 年 ACOG 指南	2019 年英国 BASHH 指南
强化治疗	口服	氟康唑 0.15g, 第 1、4、7 天, 口服	氟康唑 0.1/0.15/0.2g, 第 1、4、7 天, 口服	未明确指出	氟康唑 0.15g, 第 1、4、7 天, 口服
	局部	(1) 克霉唑: 0.5g, 第 1、4、7 天, 阴道用药 (2) 咪康唑: 1.2g, 第 1、4、7 天, 阴道用药 (3) 制霉菌素: 10 万 U, 每晚 1 次, 共 14d, 阴道用药	局部药物治疗 7~14d, 未明确指出具体方案	未明确指出	根据症状反应, 局部咪唑治疗 7~14d
巩固治疗	口服	氟康唑 0.15g, 每周 1 次, 口服, 持续 6 个月	氟康唑 0.1/0.15/0.2g, 每周 1 次, 口服, 持续 6 个月	氟康唑 0.15g, 每周 1 次, 口服, 持续 6 个月	(1) 氟康唑 0.15g, 每周 1 次, 口服, 持续 6 个月 (2) 伊曲康唑 50~100mg, 口服, 持续 6 个月
	局部	(1) 克霉唑: 0.5g, 每周 1 次, 阴道用药 (2) 咪康唑: 1.2g, 每周 1 次, 阴道用药; 或咪康唑 0.4g, 每晚 1 次, 分别在月经前后 3~6d, 阴道用药 (3) 制霉菌素: 月经前后 7d, 阴道用药	未明确指出	克霉唑 0.5g, 每周 1 次, 阴道用药 克霉唑 0.2g, 每周 2 次, 阴道用药	克霉唑: 0.5g, 每周 1 次, 阴道用药, 持续 6 个月

3.2 口服方案及局部方案的优劣 目前缺乏较高质量的临床研究证据比较 RVVC 不同治疗方案,故中国指南及美国指南均未明确指出口服及阴道用药孰优孰劣,现根据既往文献报道对 2024 年中国指南推荐的 RVVC 治疗方案对比如下(见表 2)。2022 年 RVVC 荟萃分析^[1]指出:(1)口服抗真菌药物治疗方案(氟康唑、伊曲康唑、酮康唑)半年临

床复发率为 17%,显著低于安慰剂组的 63%。(2)局部药物治疗方案(克霉唑)复发率为 38%,而安慰剂组为 76%,但相关研究存在非常严重的偏倚风险。(3)口服联合阴道局部药物治疗的半年复发率为 20%,而安慰剂组为 65%;1 年复发率为 62%,而安慰剂组 1 年复发率为 78%,相关研究证据级别较低。

表 2 RVVC 不同药物治疗方案的优劣

给药方式	强化治疗	巩固治疗	优势	劣势
口服 用药	氟康唑 0.15g,第 1、4、7 天, 口服	氟康唑 0.15g,每周 1 次,口服	一般耐受性良好 非处方药	价格较高 近年来耐药性增加 全身不良反应:头痛、恶心、腹痛
阴道 用药 ¹⁾	克霉唑 ¹⁾ 0.5g,第 1、4、7 天, 阴道用药	克霉唑 0.5g,每周 1 次,阴道用药	一般耐受性良好 廉价 非处方药	依从性低 局部不良反应:外阴烧灼感、阴道分泌物增多
	咪康唑 1.2g,第 1、4、7 天,阴 道用药	咪康唑 1.2g,每周 1 次,阴道用药; 或咪康唑 0.4g,每晚 1 次,分别在 月经前后 3~6d,阴道用药	部分研究表明疗效 较好	价格较高 全身不良反应:头晕、头痛、腹泻、 肝酶升高;罕见不良反应:水 肿、心力衰竭
	制霉菌素:10 万 U,每晚 1 次,共 14d,阴道用药	制霉菌素月经前后 7d,阴道用药	一般耐受性良好 廉价 非处方药	疗程长,依从性低

注:1)某些乳膏油性基质可能减弱乳胶避孕套的避孕作用,目前国内外市面上有 1%~10% 克霉唑乳膏,2020 年 ACOG 指南及 2021 年美国 CDC 指南推荐 1% 克霉唑阴道乳膏 7~14d 或 2% 克霉唑阴道乳膏 3d 治疗单纯性 VVC;2019 年英国 BASHH 指南,单次局部应用 0.5mg 克霉唑或 10% 克霉唑阴道乳膏的疗效相当于 150mg 氟康唑单次口服疗效;另外,目前国内外市面上有 2%~4% 咪康唑乳膏,2020 年 ACOG 指南及 2021 年美国 CDC 指南推荐 2% 咪康唑乳膏 7d 或 4% 咪康唑乳膏 3d 治疗单纯性 VVC;2019 年英国 BASHH 指南指出,单次局部应用 0.5mg 克霉唑或 10% 克霉唑阴道乳膏的疗效相当于 150mg 氟康唑单次口服疗效

3.2.1 口服和阴道用药对比 目前由于相关研究证据等级较低,关于局部用药与口服用药在 RVVC 临床复发方面尚无定论,口服治疗组的 1 年复发率为 47%,而局部治疗组 1 年复发率为 49%。而多项 VVC 荟萃分析^[16]比较局部治疗和口服治疗 VVC 的临床治愈率,发现口服及局部用药方案疗效无显著差异,但考虑到依从性,女性患者更青睐口服药物方案。

3.2.2 不同口服用药方案间对比 Lopez-Olmos 等^[17]发现,氟康唑治疗方案的半年复发率及 1 年内复发率分别为 47% 和 58%,而伊曲康唑治疗组的半年复发率及 1 年内复发率分别为 14% 及 36%。

3.2.3 不同局部用药方案间对比 由于相关研究证据等级较低,存在非常严重的偏倚风险,故暂无定论。

3.3 不良反应 有效治疗方案需要充分控制症状和根除真菌,不同治疗方案的不良反应会降低 RVVC 患者的依从性。不同研究中不良事件的报告率各不相同,目前认为口服抗真菌药物的全身不良反应报告较局部用药方案更为频繁,局部抗真菌药物以局部不良反应为主:(1)氟康唑:以轻微全身不良反应为主,包括恶心呕吐、腹痛、腹泻、肠胃气胀、头痛/偏头痛、中枢神经系统疾病、肌肉骨骼疾病、

皮疹、过敏反应、月经失调、脱发。(2)伊曲康唑:皮疹、恶心、轻度至中度恶心、头痛、肝功能损害。伊曲康唑引起的肝功能损害较氟康唑重。(3)制霉菌素:局部刺激症状如外阴烧灼、外阴瘙痒和外阴水肿。(4)克霉唑:局部刺激症状如外阴烧灼、外阴瘙痒和外阴水肿。

3.4 其他替代方案的选择 迄今为止,RVVC 的其他替代药物的高质量临床研究证据有限。有研究报告酮康唑阴道栓和特比奈芬阴道栓等以及部分阴道用中成药都可用于 VVC 的临床治疗。2012 年中国指南并未提及微生态制剂的应用,而 2024 年中国指南推荐抗真菌治疗结合微生态制剂方案用于规范抗真菌制剂治疗无效或反复发作的患者,可能有助于改善 VVC 治愈率及降低复发率。

3.5 妊娠期 RVVC 用药 妊娠是 VVC 复发的高危因素,四版指南均推荐妊娠期 RVVC 采用局部药物,如选用美国食品药品监督管理局(FDA)妊娠药物分类中的 B 类药物克霉唑、制霉菌素,建议延长疗程或增加给药次数,避免口服氟康唑,因其可能引起流产、唇腭裂及法洛四联症等出生缺陷^[18-19]。

3.6 VVC 再发的治疗 对于 1 年内发作次数达不到 4 次的 VVC 再发病例,2012 年及 2024 年中国指南均建议去除

发病因素,同时采用VVC症状体征评分后按单纯性VVC或重度VVC治疗,并在此基础上,根据其既往发作规律在月经前/后或每周巩固用药1~2个疗程进行短期预防。

3.7 性伴的管理 性行为与白假丝酵母菌感染所致的VVC的复发密切相关,而男性伴侣不同身体部位定植的假丝酵母菌并不能预测VVC复发^[20]。迄今为止,RVVC男性伴治疗益处的相关研究有限,故尚无定论。

4 RVVC患者的随访

2012年及2024年中国指南均指出,RVVC患者在治疗结束后7~14d、1个月、3个月和6个月各随访1次。有条件者对RVVC患者3个月及6个月随访时进行真菌培养和抗真菌药物敏感性试验,长期用抗真菌药物者应监测肝、肾功能。

2024年中国指南收集了大量循证医学证据,经过长达12年的时间再次发布了《外阴阴道假丝酵母菌病中国诊治指南(2024版)》,其涵盖了VVC的流行病学及病原学、VVC的诊断与鉴别诊断、辅助检查、鉴别诊断、VVC的治疗^[21-22]。在RVVC方面,2024年版中国指南最大幅度的改变在于采用GRADE评价证据质量和推荐等级,在RVVC的强化治疗方案中增加了制霉菌素的方案,并提供了巩固治疗的推荐用药方案,以减少临床医生对于RVVC的治疗管理的困惑,从而更好地指导临床实践。

参考文献

- [1] Cooke G, Watson C, Deckx L, et al. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 1(1): CD009151.
- [2] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 外阴阴道假丝酵母菌病中国诊治指南(2024版)[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(7): 499-504.
- [3] GDGC. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of vulvovaginal candidiasis (2019)[J]. Int J STD AIDS, 2020, 31(12): 1124-1144.
- [4] ACOG. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215[J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(1): e1-e17.
- [5] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 [J]. MMWR Recomm Rep, 2021, 70(4): 1-187.
- [6] Watson C, Calabretto H. Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2007, 47(4): 262-272.
- [7] Fidel PL, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. Clin Microbiol Rev, 1996, 9(3): 335-348.
- [8] Fidel PL Jr, Barousse M, Espinosa T, et al. An intravaginal live Candida challenge in humans leads to new hypotheses for the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis [J]. Infect Immun, 2004, 72(5): 2939-2946.
- [9] Fong IW. The rectal carriage of yeast in patients with vaginal candidiasis [J]. Clin Invest Med, 1994, 17(5): 426-431.
- [10] 张展, 白会会, 王凤娟, 等. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病患者反复发作用期阴道分离菌株的同源性及其耐药性分析[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(3): 177-182.
- [11] Lirio J, Giraldo PC, Amaral RL, et al. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review protocol [J]. BMJ Open, 2019, 9(5): e027489.
- [12] Pappas PG, KauEman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2015, 62(4): e1-e50.
- [13] Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. N Engl J Med, 2004, 351(9): 876-883.
- [14] Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J, et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections [J]. J Infect Dis, 1996, 174(5): 1058-1063.
- [15] Wang FJ, Zhang D, Liu ZH, et al. Species Distribution and In Vitro Antifungal Susceptibility of Vulvovaginal Candida Isolates in China [J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(10): 1161-1165.
- [16] Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007: CD002845.
- [17] Lopez-Olmos J, Lerma E. Treatment of recurring vulvo-vaginal candidiasis: a comparative prospective study during six months of three anti-mycotic preparations of a single dosis [J]. Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia, 2000, 27: 366-375.
- [18] Alsaad AMS, Kaplan YC, Koren G. Exposure to fluconazole and risk of congenital malformations in the offspring: a systematic review and meta-analysis [J]. Reprod Toxicol, 2015, 52: 78-82.
- [19] Howley MM, Carter TC, Browne ML, et al. Fluconazole use and birth defects in the national birth defects prevention study [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(5): 657.
- [20] Reed BD, Zazove P, Pierson CL, et al. Candida transmission and sexual behaviors as risks for a repeat episode of candida vulvovaginitis [J]. J Womens Health (Larchmt), 2003, 12(10): 979-989.
- [21] 刘朝晖, 李婷. 重视子宫颈感染性疾病对生殖健康的影响 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(7): 673-675.
- [22] 范琳媛, 白会会, 刘朝晖, 等. 基于革兰染色涂片的需氧菌性阴道炎诊断标准在阴道微生态自动化检测中的应用研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(5): 556-560.

(2024-08-10收稿)