

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0119-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.029



736例外阴阴道炎患儿病原体及耐药性分析

黎晓丽, 李海翩[△], 罗佩谊, 李珮珊

(广东省广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510623)

摘要:目的 为儿童外阴阴道炎的临床治疗提供参考。方法 选取医院2018年1月至2022年6月收治的外阴阴道炎患儿736例,回顾性分析其临床资料,包括分泌物细菌、真菌、支原体培养结果及主要病原菌药物敏感性试验结果,对比主要病原菌在患儿年龄和季节间的差异。结果 病原菌培养阳性率为43.89%;检出病原菌25种(341株),以化脓性链球菌(29.03%)、金黄色葡萄球菌(24.05%)、白色念珠菌(9.09%)、流感嗜血杆菌(8.21%)为主;4种主要病原菌各自在不同季节的分布有显著差异($P < 0.05$),且均以夏季检出较多,化脓性链球菌冬季检出也较多;白色念珠菌感染患儿年龄显著大于另3种主要病原菌($P < 0.05$);化脓性链球菌对青霉素、氯霉素、左氧氟沙星、头孢曲松、头孢噻肟、万古霉素、利奈唑胺均完全敏感,金黄色葡萄球菌对替加环素、万古霉素、莫西沙星、利奈唑胺均完全敏感,白色念珠菌对两性霉素B、氟康唑、伏立康唑均完全敏感,流感嗜血杆菌对四环素、氨曲南、氯霉素、左氧氟沙星、头孢曲松、利福平、阿奇霉素、美罗培南均完全敏感。结论 感染和非特异性刺激是儿童外阴阴道炎的主要病因,不同季节和不同年龄致病菌存在一定差异,应根据病因结合药物敏感性试验结果给予恰当治疗。

关键词: 儿童; 外阴阴道炎; 病原体; 药物敏感性试验

Pathogens and Drug Resistance in 736 Children with Vulvovaginitis

Li Xiaoli, Li Haipian, Luo Peiyi, Li Peishan

(Guangzhou Women and Children Medical Center, Guangzhou, Guangdong, China 510623)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the clinical treatment of children with vulvovaginitis. **Methods** A total of

第一作者: 黎晓丽, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为感染性皮肤病的诊治, (电子信箱)lixiaoli0611@163.com。

[△]通信作者: 李海翩, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为感染性皮肤病的诊治, (电子信箱)hai_pian@yahoo.com.cn。

2021, 109(5):1203-1211.

[9] FRELINGER AL, LEE RD, MULFORD DJ, et al. A randomized, 2 - period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole and omeprazole on the steady - state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2012, 59(14):1304-1311.

[10] MUTHIAH MD, ZHENG H, CHEW N, et al. Outcomes of a multi - ethnic Asian population on combined treatment with clopidogrel and omeprazole in 12 440 patients [J]. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2021, 52(3):925-933.

[11] KAGAMI T, YAMADE M, SUZUKI T, et al. Comparative Study of Effects of Vonoprazan and Esomeprazole on Antiplatelet Function of Clopidogrel or Prasugrel in Relation to CYP2C19 Genotype [J]. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2018, 103(5):906-913.

[12] ANGIOLILLO DJ, GIBSON CM, CHENG S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo - controlled, crossover comparison studies [J]. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2011, 89(1):65-74.

[13] BRUNETTI L, LEE SM, NAHASS RG, et al. The risk of cardiac events in patients who received concomitant levofloxacin and amiodarone [J]. International Journal of Infectious Diseases, 2019, 78:50-56.

[14] LI Z, GAO W, LIU G, et al. Interaction between valproic acid and carbapenems: decreased plasma concentration of valproic acid and liver injury [J]. Annals of Palliative Medicine, 2021, 10(5):5417-5424.

[15] CHAIT MERMELSTEIN A, MERMELSTEIN J, ADAM T, et al. Oxcarbazepine - induced liver injury after sensitization by valproic acid: a case report [J]. Bipolar Disorders, 2016, 18(3):307-309.

[16] HIRSH - ROKACH B, SPECTRE G, SHAI E, et al. Differential impact of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet response to clopidogrel: a randomized, double - blind, crossover trial [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(2):140-147.

[17] KANG BC, YANG CQ, CHO HK, et al. Influence of fluconazole on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy volunteers [J]. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 2002, 23(2):77-81.

[18] PARK GJ, BAE SH, PARK WS, et al. Drug - drug interaction of microdose and regular - dose omeprazole with a CYP2C19 inhibitor and inducer [J]. Drug Design, Development and Therapy, 2017, 11:1043-1053.

(收稿日期: 2022-02-25; 修回日期: 2022-10-17)

736 children with vulvovaginitis admitted to the hospital from January 2018 to June 2022 were selected, and their clinical data of secretion bacterial, fungal, mycoplasma culture results, and drug sensitivity test results of main pathogens were retrospectively analyzed. The differences of main pathogenic bacteria in ages of the children and seasons were compared. **Results** The positive rate of pathogen culture was 43.89%, and 25 species (341 strains) of pathogenic bacteria were detected, mainly *Streptococcus pyogenes* (29.03%), *Staphylococcus aureus* (24.05%), *Candida albicans* (9.09%), and *Haemophilus influenzae* (8.21%). The distribution of the same bacteria in different seasons showed statistically significant differences ($P < 0.05$), and the four main pathogenic bacteria were more detected in summer, while *Streptococcus pyogenes* was more detected in winter. The children infected with *Candida albicans* were significantly older than those infected with the other three main pathogenic bacteria ($P < 0.05$). *Streptococcus pyogenes* was completely sensitive to penicillin, chloramphenicol, levofloxacin, ceftriaxone, cefotaxime, vancomycin, and linezolid. *Staphylococcus aureus* was completely sensitive to tigecycline, vancomycin, moxifloxacin, and linezolid. *Candida albicans* was completely sensitive to amphotericin B, fluconazole and voriconazole. *Haemophilus influenzae* was completely sensitive to tetracycline, aztreonam, chloramphenicol, levofloxacin, ceftiofloxime, rifampicin, azithromycin and meropenem. **Conclusion** Infection and non-specific stimulation are the main causes of vulvovaginitis in children. There are certain differences in pathogenic bacteria in different seasons and different ages of children, and appropriate treatment methods should be selected according to the etiology and drug sensitivity test.

Key words: children; vulvovaginitis; pathogen; drug sensitivity test

青春期前女性低雌激素环境及不良卫生习惯均可导致外阴阴道炎。国内外研究显示,20%~40%的儿童外阴阴道炎病例有特殊的病原体,主要为呼吸道细菌(如化脓性链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌)和胃肠道细菌(如大肠杆菌)^[1-2]。儿童外阴阴道炎检出病原菌对常见抗菌药的耐药率整体低于其他研究,检出革兰阴性菌对头孢菌素类、碳青霉烯类等抗菌药耐药率较低,检出主要革兰阳性菌对红霉素、克林霉素耐药率均较高,未检出万古霉素耐药菌株^[3]。因此,确定病原菌对治疗至关重要。在此分析于医院就诊的736例外阴阴道炎患儿临床资料,探讨近年来该病的病原菌种类及药物敏感性(简称药敏)情况,为其临床诊治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取医院2018年1月至2022年6月收治的诊断为外阴阴道炎患儿736例。患儿年龄0~13岁,平均(6.09 ± 2.42)岁;病程1d至2年, $M(P_{25}, P_{75})$ 为20(7, 60)d。参照《小儿与青少年妇科学》^[4]诊断,排除有免疫缺陷、近2周内用有抗菌药物使用史或伴其他感染性疾病者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

以生理盐水冲洗外阴,用湿润无菌棉拭子擦拭阴道口及后隐窝处,置干燥试管中立刻送检。

1.2.2 微生物鉴定及药敏试验

1)细菌培养鉴定。拭子划线接种于普通血平板和流感嗜血杆菌选择性巧克力平板,于36℃、5%CO₂条件下培养24~48h后,挑取可疑菌落,使用全自动微生物鉴定及药敏分析仪或质谱仪鉴定,根据鉴定结果选用相应的药敏卡。流感嗜血杆菌药敏试验采用K-B法。

2)真菌培养鉴定。标本接种于沙氏葡萄糖琼脂培养基,以真菌培养箱培养,全自动微生物鉴定系统鉴定。3)支原体培养。标本接种于支原体(含解脲支原体和人型支原体)液体培养基中培养。

1.3 观察指标

患儿的年龄分布;统计病原菌阳性检出情况;统计主要病原菌的季节、阳性患儿年龄分布及对各抗菌药物的耐药率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布且方差齐时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示或行描述性统计,率的比较行Pearson卡方检验。组间两两比较,以Bonferroni法行单因素方差分析。检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄分布

年龄以>4~10岁为主,详见表1。

表1 患儿的年龄分布($n = 736$)

Tab. 1 Distribution of children's ages ($n = 736$)

年龄	例数	构成比(%)	年龄	例数	构成比(%)
≤2岁	19	2.58	>6~8岁	200	27.17
>2~4岁	96	13.04	>8~10岁	129	17.53
>4~6岁	228	30.98	>10~13岁	64	8.70

2.2 菌株分布

736例患儿的标本中病原菌培养阳性323例(43.89%),共检出病原菌25种(341株),其中有17例为同时感染2种或3种病原菌。以菌株数及阳性率排名前4的化脓性链球菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、流感嗜血杆菌,作为主要病原菌。检出菌株分布见表2。

表2 检出菌株分布(n=341)

Tab. 2 Distribution of the pathogenic bacteria (n=341)

病原菌	菌株[株(%)]	阳性率(%)	病原菌	菌株[株(%)]	阳性率(%)
化脓性链球菌	99(29.03)	13.45	解脲/人型支原体	4(1.17)	0.54
金黄色葡萄球菌	82(24.05)	11.14	奇异变形杆菌	3(0.88)	0.41
白色念珠菌	31(9.09)	4.21	摩氏摩根菌	3(0.88)	0.41
流感嗜血杆菌	28(8.21)	3.80	苏黎世放线菌	3(0.88)	0.41
阴道加特纳菌	24(7.04)	3.26	表皮葡萄球菌	2(0.59)	0.27
无乳链球菌	15(4.40)	2.04	星座链球菌	2(0.59)	0.27
大肠杆菌	12(3.52)	1.63	淋病奈瑟菌	2(0.59)	0.27
铜绿假单胞菌	10(2.93)	1.36	糠疹葡萄球菌	2(0.59)	0.27
溶血性葡萄球菌	7(2.05)	0.95	其他菌	7(2.05)	0.95
停乳链球菌	5(1.47)	0.68			

2.3 主要病原菌

主要病原菌不同季节的分布有显著差异($P < 0.05$), 详见表3。主要病原菌培养阳性患儿年龄比较见表4。主要病原菌对抗菌药的耐药率见表5(化为化脓性链球菌, 金为金黄色葡萄球菌, 白为白色念珠菌, 流为流感嗜血杆菌), 可见, 化脓性链球菌对青霉素、氯霉素、左氧氟沙星、头孢曲松、头孢噻肟、万古霉素、利奈唑胺均完全敏感, 金黄色葡萄球菌对替加环素、万古霉素、莫西沙星、利奈唑胺均完全敏感, 白色念珠菌对两性霉素B、氟康唑、伏立康唑均完全敏感, 流感嗜血杆菌对四环素、氨曲南、氯霉素、左氧氟沙星、头孢曲松、利福平、阿奇霉素、美罗培南均完全敏感。

表3 主要病原菌季节分布[株(%)]

Tab. 3 Distribution of the seasons when the main pathogenic bacteria were detected [strain (%)]

病原菌	春(3-5月)	夏(6-8月)	秋(9-11月)	冬(12-2月)	χ^2 值	P值
化脓性链球菌(n=99)	13(13.13)	35(35.35)	15(15.15)	36(36.36)	25.037	0.000
金黄色葡萄球菌(n=82)	16(19.51)	31(37.80)	22(26.83)	13(15.85)	12.293	0.006
白色念珠菌(n=31)	5(16.13)	12(38.71)	11(35.48)	3(9.68)	10.108	0.018
流感嗜血杆菌(n=28)	3(10.71)	12(42.86)	6(21.43)	7(25.00)	8.000	0.046

表4 主要病原菌培养阳性患儿年龄比较($\bar{X} \pm s, \text{岁}$)

Tab. 4 Comparison of the age of children with positive culture of main pathogenic bacteria ($\bar{X} \pm s, \text{year}$)

指标	化脓性链球菌	金黄色葡萄球菌	白色念珠菌	流感嗜血杆菌	F值	P值
年龄	6.35 ± 2.06	6.32 ± 2.07	9.06 ± 2.62*	5.82 ± 2.42	14.985	< 0.001

注: 与其他3种病原菌比较, * $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the children infected with other three pathogenic bacteria, * $P < 0.01$.

3 讨论

3.1 病原体分析

儿童外阴阴道炎的诊治复杂, 因为正常微生物菌群和潜在病原体分类并不确定。本病病例中, 25%~75%为非特异性, 而特异性病例常见病原体为呼吸道或肠道来源细菌, 包括化脓性链球菌、金黄色葡萄球菌、

表5 主要病原菌对各种抗菌药物的耐药率(%)

Tab. 5 Resistance rate of main pathogenic bacteria to various antibacterial drugs (%)

病原菌	耐药率		病原菌	耐药率		病原菌	耐药率	
	抗菌药物	耐药率		抗菌药物	耐药率		抗菌药物	耐药率
化	红霉素	87.32	复方新诺明	12.02	流	伏立康唑	0	
	克林霉素	85.73	四环素	5.37		复方新诺明	47.45	
	四环素	54.08	庆大霉素	4.09		氨苄西林	31.62	
	复方新诺明	11.15	利福平	2.28		头孢克洛	31.62	
	青霉素	0	环丙沙星	1.36		头孢呋辛	26.31	
	头孢噻肟	0	左氧氟沙星	1.35		阿奇霉素	0	
	氯霉素	0	头孢呋辛	1.34		四环素	0	
	万古霉素	0	替加环素	0		氨曲南	0	
	利奈唑胺	0	莫西沙星	0		氟康唑	0	
	左氧氟沙星	0	万古霉素	0		美罗培南	0	
	头孢曲松	0	利奈唑胺	0		左氧氟沙星	0	
	金	青霉素	84.05	白		5-氟胞嘧啶	13.60	头孢曲松
红霉素		66.73	伊曲康唑		9.10	利福平	0	
克林霉素		54.71	两性霉素B		0			
氟康唑		0	氟康唑		0			
茶唑西林		29.32						

菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、志贺菌、耶尔森菌、奇异变形杆菌等, 虽有部分细菌在文献中也被描述为正常的阴道菌群, 但多数学者认为, 有症状患儿的阳性培养物可表明有感染, 应予治疗^[5-7]。

本研究中, 有43.89%的外阴阴道炎患儿被检查出潜在的病原菌, 这与VEHAPOGLU等^[1]的研究结果类似, 与本院2016年的报道^[8]比较, 流感嗜血杆菌占比显著降低, 考虑与疫苗接种有关; 化脓性链球菌占比上升且为本研究中检出菌株数最多的病原菌, 与文献^[1-2, 9]一致。上呼吸道和皮肤感染菌通过自体接种扩展到生殖器部位, 导致化脓性链球菌性外阴阴道炎, 因此, 症状反复的外阴阴道炎应考虑患者或其父母是否有反复呼吸道感染可能。

金黄色葡萄球菌在自然界中存在广泛, 是引起医院和社区获得性感染的主要病原菌, 也是重要的条件致病菌, 当免疫力降低时易引起感染。此菌检出率在本研究中排名前3, 与BRUINS等^[10]的研究结果类似。大肠杆菌主要定植于肠道, 且在本研究中检出率较低, 其对本病为致病菌还是污染菌仍有争议。如WU等^[11]基于基因技术的研究分析显示, 粪便来源的细菌可能并非青春期前女性外阴阴道炎的病原体。其他研究中, BUMBIENÉ等^[12]认为粪便来源细菌为主要致病菌; STRICKER等^[13]认为大肠杆菌可能存在于无症状的患者群体中, 并非致病菌^[13]; TARTAGLIA等^[14]认为有症状患儿的持续分泌物和重复分离的大肠杆菌有关。本院2010年、2016年均报道了大肠杆菌为该病的常见培养阳性菌^[8, 15]。因此, 大肠杆菌属机会致病菌, 当培养结

果为高生长菌时,应视患者临床情况诊治。

白色念珠菌很少作为青春期前女性外阴阴道炎的病原菌被分离出,使用广谱抗生素和免疫抑制剂或糖尿病为其易感因素。本研究中该菌阳性率与文献[1]结果一致,且比较发现,该菌感染者平均年龄显著大于其余3种主要病原菌。外阴阴道念珠菌病被视为雌激素依赖性疾病,雌激素是支持白色念珠菌感染并降低上皮细胞对念珠菌抑制活性的主要激素^[2,16]。不同激素水平对阴道上皮、阴道的pH和乳酸杆菌数量有影响。乳酸杆菌不仅可维持阴道局部的弱酸环境,还能通过分泌过氧化氢、细菌素等抑制致病菌生长,成人外用乳酸阴道制剂可恢复微生态平衡^[17]。提示患儿青春期雌激素水平的上升为该菌感染率上升的原因。

本研究中患儿发病年龄多为4~6岁,与该年龄段患儿雌激素水平低,外阴黏膜薄而脆弱,尚未养成良好的卫生习惯而易暴露于病原体有关^[18]。4种主要病原菌均以夏季检出率较高,说明季节对该病发生有一定影响,高温潮湿环境有利于病原菌生长。化脓性链球菌外阴阴道炎在冬季检出也较多,与CLEGG等^[19]的研究结果一致,这与A族链球菌咽炎在冬季多发(咽部定植率可达20%^[20])有关。部分患儿由支原体感染引起,推测为洗澡、游泳等公共场所活动接触或家庭成员接触传播所致。

3.2 治疗与防护探讨

耐药菌的出现增加了本病治疗的难度,长期监测多种细菌的耐药率是临床合理用药的前提,也为疾病早期经验用药提供了依据。本研究中药敏结果显示,化脓性链球菌和金黄色葡萄球菌对红霉素、克林霉素的耐药率普遍较高(50%~90%),与近年来国内学者对阴道分泌物的耐药性分析结果类似^[21]。故不推荐红霉素、克林霉素用于治疗儿童外阴阴道炎。对化脓性链球菌可使用青霉素(首选)、氯霉素、头孢噻肟、左氧氟沙星、头孢曲松、万古霉素、利奈唑胺治疗(耐药率均为0)。青霉素对大部分金黄色葡萄球菌感染无效(耐药率约84%),虽未发现耐万古霉素和利奈唑胺的金黄色葡萄球菌,且该菌对利福平、庆大霉素和喹诺酮类药物耐药率均小于5%,但由于这些药物对耳朵、骨骼、肾等会产生毒性,故应避免用于儿童。阿奇霉素、第3代头孢菌素类药物可推荐用于治疗儿童流感嗜血杆菌性外阴炎(耐药率均为0)。

儿童外阴阴道炎的病因尚未完全清楚,部分患儿病原菌培养结果为阴性,考虑为非特异性,可能由不良卫生习惯或刺激物触发,如洗衣或洗澡时的清洁用品;粪便污染(如大便完从后向前擦拭);着紧身衣裤或塑料尿布刺激等^[22]。治疗时首先要给予卫生保健指导,包括保持生殖器干燥、前后擦拭及避免生殖器刺激物和穿着紧身内裤,轻者即可痊愈,严重者可予弱效激素治

疗,避免滥用抗菌药物。

临床医师在诊治该病的过程中,需向患儿及其家属强调保持健康卫生习惯的重要性,个人物品注意清洗消毒、分开使用,此外,由于正常菌群和潜在病原菌的重叠,医师在确定炎症的病因和考虑特殊的抗菌治疗时,需谨慎评估患儿的阴道分泌物培养结果,结合患儿症状的严重程度来指导管理及治疗策略。

3.3 本研究的不足

一是因故未设立无症状的女性儿童作为对照组;二是未采集到患儿及其家属患病前有无呼吸道感染史或刺激物接触史;三是未将患儿阴道培养物与鼻咽部培养物比较,故不能确定病原菌的具体来源。以上不足,有待后续开展大样本研究以避免。

参考文献

- [1] VEHAPOGLU A, KIYAK MC. Clinical Symptoms and Microbiological Findings in Prepubescent Girls with Vulvovaginitis [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2022, 35(6): 629 - 633.
- [2] HU BF, HUA CZ, SUN LY, et al. Microbiological findings of symptomatic vulvovaginitis in Chinese prepubertal girls [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2021, 34(6): 799 - 804.
- [3] 高凯杰, 杨俊文, 方盼盼, 等. 319例儿童外阴阴道炎病原菌及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(10): 958 - 963.
- [4] 石一复, 朱雪琼. 小儿与青少年妇科学[M]. 北京: 科学出版社, 2019: 111 - 146.
- [5] ALANIZ VI, KOBERNIK EK, GEORGE JS. Comparison of Short-Duration and Chronic Premenarchal Vulvar Complaints [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2021, 34(2): 130 - 134.
- [6] LOVELESS M, MYINT O. Vulvovaginitis - presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 48: 14 - 27.
- [7] JARIENÉ K, DREJERIENÉ E, JARAS A, et al. Clinical and Microbiological Findings of Vulvovaginitis in Prepubertal Girls [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2019, 32(6): 574 - 578.
- [8] 钟华敏, 谢永强, 关小珊, 等. 珠三角地区儿童外阴阴道炎病原菌分布及药物敏感性分析[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(1): 107 - 110.
- [9] KIM HY, CHAI SM, AHN EH, et al. Clinical and microbiologic characteristics of vulvovaginitis in Korean prepubertal girls, 2009 - 2014: a single center experience [J]. Obstet Gynecol Sci, 2016, 59(2): 130 - 136.
- [10] BRUINS MJ, DOS SANTOS CO, DAMOISEAUX RAMJ, et al. Bacterial agents in vulvovaginitis and vaginal discharge: a 10-year retrospective study in the Netherlands [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40(10): 2123 - 2128.
- [11] WU XM, LIU J, PAN YC, et al. Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40(6): 1253 - 1261.
- [12] BUMBULIENÉ Ž, VENCLAVIČIŪTĖ V, RAMAŠAUSKAITE D,