

细菌性阴道病和阴道菌群的最新研究进展

王雨^{1*}, 李志英^{1#}, 周永芹²

¹三峡大学附属仁和医院妇产科, 湖北 宜昌

²三峡大学感染与炎症损伤研究所, 湖北 宜昌

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月6日; 发布日期: 2023年5月16日

摘要

阴道微生物群是一个复杂而动态的微生态系统, 在女性月经周期和整个生命周期中不断发生波动。一个健康的阴道微生物群主要由乳酸杆菌组成, 它能产生各种抗菌化合物。细菌性阴道病(Bacterial Vaginosis, BV)是一种阴道微生物菌群失调所致的一种阴道炎症性疾病, 是全球育龄妇女中高度流行的下生殖道疾病, BV的发生受多种因素影响。本文通过细菌性阴道病状态下阴道微生物群的不同变化及其影响因素的相关研究, 综合性叙述了细菌性阴道病和阴道菌群的相关性。

关键词

阴道微环境, 细菌性阴道病, 乳酸杆菌

The Latest Research Progress of Bacterial Vaginal Disease and Vaginal Flora

Yu Wang^{1*}, Zhiying Li^{1#}, Yongqin Zhou²

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang Hubei

²Institute of Infection and Inflammatory Damage, China Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Apr. 11th, 2023; accepted: May 6th, 2023; published: May 16th, 2023

Abstract

The vaginal microbiota is a complex and dynamic micro-ecosystem that continuously fluctuates during the female menstrual cycle and throughout the life cycle. A healthy vaginal microbiome consists primarily of Lactobacillus, which produces a variety of antimicrobial compounds. Bacterial vaginosis (BV) is a vaginal inflammatory disease caused by the imbalance of vaginal micro-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王雨, 李志英, 周永芹. 细菌性阴道病和阴道菌群的最新研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7630-7636. DOI: 10.12677/acm.2023.1351066

bial flora. It is a highly prevalent lower genital tract disease among women of childbearing age worldwide. This article comprehensively describes the correlation between bacterial vaginosis and vaginal flora through the study of the different changes of vaginal microbiota and its influencing factors in the state of bacterial vaginosis.

Keywords

Vaginal Microenvironment, Bacterial Vaginal Disease, Lactic Acid Bacteria

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

细菌性阴道病(Bacterial Vaginosis, BV)是全球育龄妇女最常见的生殖道传染病。它通常表现为阴道微生物群的不平衡,包括乳酸杆菌的减少和厌氧菌的增加[1]。据统计,全世界有 23%~29%的女性患有此病,每年有 48 亿美元用于对症 BV 治疗[2]。在我国的发病率介于 4.96%~36.00%之间[3]。由于细菌性阴道病的病程长、复发率高,严重者可导致阴道干涩、阴道积脓、阴道溃疡等多种并发症,且有研究表明阴道炎与早产、死产和盆腔炎症的风险相关性显著增加[4] [5]。

2. 阴道微生物群

阴道中有一个巨大的微生态系统,包含数十亿的微生物,通过 16S rRNA 基因测序对 110 名育龄女性生殖道微生物生物量进行了系统检测,数据显示阴道中含有 10^{10} ~ 10^{11} 种细菌[6]。大多数阴道微生物群由单一或多种乳酸杆菌组成,根据阴道微生物组的差异, Ravel 等人[7]将女性生殖道微生物大致分为 5 种状态类型(community state type, CST)。CST I、II、III 和 V 分别由卷曲乳杆菌(*L. crispatus*)、加氏乳杆菌(*L. gasseri*)、惰性乳杆菌(*L. iners*)和詹氏乳杆菌(*L. jensenii*)控制,而 CST IV 指的是以专性厌氧菌为特征的微生物群落的高度多样性如阴道加德纳菌、普雷沃菌、阿托波菌、移动菌、双歧杆菌等。

乳酸菌是女性阴道菌群中最常见的细菌[8],是阴道健康内环境稳定的关键,其产生来自两个不同的来源:阴道上皮和微生物群,阴道上皮主要是 L-乳酸,占总乳酸的 20%,微生物群负责代谢大约 80% 的糖原,产生以 D-乳酸为主的乳酸亚型[9]。乳酸杆菌在阴道厌氧环境中大量繁殖,还可分解阴道黏膜上皮内的糖原产生乳酸、过氧化氢(H_2O_2)和细菌素等抗菌化生物,维持阴道 pH 为 3.8~4.4,可有效地抑制其他致病菌的滋生繁殖从而有助于形成健康的阴道微生物群,并对入侵的病原体建立防御[10] [11]。

3. 阴道菌群失调的影响因素

阴道菌群是生殖功能和维持健康环境最重要的防御机制之一。阴道的多种微生物与宿主阴道呈共生关系,保护其免受潜在致病微生物的侵害。当阴道菌群受到一些内在因素或外在因素如吸烟、饮食习惯、生活环境、心理状况等的破坏时,乳酸杆菌总数的减少或急剧下降,兼性或专性厌氧微生物的浓度相应增加 100~1000 倍[11],从而引起细菌性阴道病、尿路感染、念珠菌感染和性传播疾病等,临床表现常为阴道分泌物有异味,排尿时有烧灼感,阴道周围及阴道外瘙痒等症状。

3.1. 种族差异

细菌性阴道病在不同国家不同地区其患病率也有所不同。2020 年一项针对 2,357,711 名生活在瑞典

的女性的全国性队列研究发现[12], 与出生在瑞典的女性相比, 来自中东和北非和拉丁美洲/加勒比地区的女性被诊断为 BV 的风险增加(约 40% 和 80%)。他们还发现种族(尤其是非洲血统)被认为是一个风险因素, 许多非洲国家的 BV 患病率较高, 而西方国家的 BV 患病率相对较低[13]。在全球范围内, BV 的一般人口患病率很高, 从 23% 到 29% 不等(欧洲和中亚, 23%; 东亚和太平洋地区, 24%; 拉丁美洲和加勒比地区, 24%; 中东和北非, 25%; 撒哈拉以南非洲, 25%; 北美, 27%; 南亚, 29%)。在北美, 黑人和西班牙裔女性的患病率(分别为 33% 和 31%)明显高于其他种族群体(白人, 23%; 亚洲, 11%; $P < 0.01$) [2]。

3.2. 年龄、激素水平

阴道微生物组成在女性生命周期中具有重要的组成波动: 出生、青春期、更年期和过渡阶段, 其中类固醇性激素在维持微生物群组成和稳定性中起着关键作用。在儿童早期, 阴道 pH 值为中性或只有轻微碱性[14]。随着青春期雌激素水平的升高, 阴道上皮中糖原沉积量的增加, 使得乳酸产生菌的数量增加并最终占优势。在女性的整个生命周期中雌激素产生变化, 阴道生态系统可能会发生改变, 随着女性接近更年期, 雌激素水平逐渐降低, 女性生殖系统也会出现一系列的变化, 如阴道黏膜萎缩, 阴道自我清洁能力下降以及上皮细胞内糖原含量的下降等, 阴道微生态的平衡受到破坏, 随着乳酸杆菌的减少, 产生的乳酸减少, 阴道 pH 值增加, 从而易受到细菌的侵袭而产生不同程度的炎症反应[15]。

3.3. 性生活

细菌性阴道病与性活动密切相关, 并且具有非微生物传播的性传播疾病的一些特征, 但由于缺乏已知的病原体, 很难将 BV 定性为性传播感染性疾病[16]。但有大量的流行病学和微生物学数据支持性传播在 BV 综合征中的作用。在一项为期 12 个月的队列研究中, 从事阴茎-阴道性行为的年轻女性更有可能有以加德纳氏菌为主的阴道菌群[17]。一项对坦桑尼亚女学生进行的性健康和生殖健康研究报告没有性行为的女孩的 BV 患病率为 19%, 而报告有性行为的女孩为 33% [18]。此外, 男性性伴侣数量的增加或男性性伴侣最近的变化与 BV 风险之间存在正相关关系(相对风险[RR] = 1.6, 95% CI 1.5~1.8)。而在治疗后再次接触同一个性伴侣后, BV 复发的风险增加了 3 倍的[19], 随后的微生物测序发现[20], 在抗生素治疗后恢复与持续的伴侣发生性关系的女性与没有持续的伴侣的女性更有可能有阴道微生物群被 BV 细菌定植。

3.4. 吸烟等环境

国内外大量的研究证实, 吸烟与细菌性阴道病(BV)风险密切相关, 且通常呈剂量依赖关系。2014 年 Rebecca M Brotman [21]在吸烟与阴道微生物群的关系的一项初步研究中发现女性吸烟者更可能表现出较低的乳杆菌 CST-IV 阴道微生物群, 增加了患细菌性阴道病, 此外他们还发现, 戒烟可使阴道乳酸杆菌缺乏型 CST 转变为乳杆菌为主型 CST。T. M. Nelson 等人[22]则从代谢组学特征方面研究吸烟者与阴道微环境之间的关系发现吸烟与重要的阴道代谢物的差异有关, 吸烟者体内的生物胺含量明显较高, 这些生物胺会影响感染性病原体的毒力, 尤其是对乳酸杆菌缺乏营养的女性, 可能会增加对泌尿生殖道感染的敏感性, 并增加臭味。此外, 吸烟具有抗雌激素作用, 它可增加肾上腺产生雄激素, 抵抗或削弱雌激素的功能[23]。雌激素水平下降从而也增加了患细菌性阴道病的风险。这证明吸烟会影响阴道菌群而导致 BV。

4. BV 的诊断

细菌性阴道病(BV)影响育龄妇女, 可能有症状, 也可能无症状。约 50% 的女性可能经历阴道异味、分泌物、瘙痒和阴道 pH 值升高等症状[12]。诊断技术因资源的可用性而异。临床上常用的诊断标准包括

Amsel 评分、革兰染色 Nugent 评分、分子诊断技术等[24] [25]。

Amsel 评分：Amsel 标准为检测以下四种症状中至少有三种即可诊断 BV 的：1) 在显微镜下观察分泌物时出现的线索细胞(被细菌包裹的上皮细胞，呈现稀薄云雾状)，超过上皮细胞的 20%。2) 阴道壁上有灰色分泌物，3) 阴道分泌物与玻片上的氢氧化钾混合时发出的鱼腥味，即胺试验阳性，4) 以及阴道 pH 值升高(>4.7)。然而 Amsel 评分易受到各种因素的干扰，准确度和灵敏度都不如 Nugent 评分。

Nugent 评分：该测量依赖于革兰氏染色阴道分泌物的显微镜观察。它完全是基于细菌的形态来区分细菌。因此，女性被诊断为 BV 不再需要出现阴道症状，许多根据 Amsel 标准对 BV 阴性且明显健康的女性现在根据 Nugent 标准被确定为 BV 阳性。但在革兰氏染色上无法轻易区分几种产乳酸菌，而且阴道微生物群的组成不是静态的，随着时间的推移，经常会观察到很大的变化，在许多情况下，依靠在单个时间点获得的革兰氏染色阴道涂片来区分阴道菌群正常的女性和 BV 女性显然是不准确的[26]。2020 年 ACOG 指南指出，当 Nugent 评分为 4~6 分，建议进一步使用 Amsel 标准进行诊断[27]。

分子诊断技术：特异性实时荧光定量 PCR 检测是诊断 BV 的一种分子技术。它是一种定量、可重复和可靠的分子生物学工具，用于测量 BV 中存在的细菌的存在，如阴道变形杆菌、阴道加德纳菌、钩毛菌/鞘菌、巨杆菌和移动杆菌[28]。对这些细菌的定量使建立 BV 的精确诊断成为可能，与 Amsel 标准和 Nugent 评分相比，分子诊断技术的敏感性为 90.5%至 96.7%，特异性为 85.8%至 95% [29]。尽管分子诊断检测比目前临床常用的诊断工具具有更高的敏感性和特异性，但分子检测通常很昂贵，在低收入环境中，Nugent 评分和 Amsel 标准等更便宜的选择可能更适合 BV 的诊断[30]。

5. BV 的治疗

BV 是一种可治疗的疾病，治愈率或改善率很高，有许多有效的治疗方法，目前临床常用的治疗手段主要以抗炎杀菌，恢复阴道内环境为目的，包括口服或阴道给药抗生素、传统中药制剂及益生菌制剂等。

5.1. 抗生素

在 2020 年美国妇产科医师学会关于非妊娠患者阴道炎的实践公告中[31]，推荐的治疗方法包括口服甲硝唑、阴道内甲硝唑凝胶，或阴道内克林霉素乳膏。指南建议使用抗生素作为 BV 的一线治疗，口服甲硝唑是 25 年来的标准选择，治疗后 4 周治愈率高达 85% [2]。局部甲硝唑治疗可迅速降低炎性细胞因子、趋化因子和上皮屏障破坏的可溶性免疫标记物的水平[32]，包括 IL-1 α (3.0 倍， $P < 0.0001$)、IL-6 (8.6 倍， $P < 0.0001$)、IL-8 (6.7 倍， $P < 0.0001$)、MIP-1 β (3.5 倍， $P = 0.0011$)、MIP-3 α (2.8 倍， $P = 0.0001$)、可溶性 E-钙粘蛋白(12.3 倍， $P < 0.0001$)，MMP-9 (40.9 倍， $P < 0.0001$)和 IL-17A 检测频率下降。虽然甲硝唑等抗生素可以在短时间内治疗 BV，治愈率高达 90%，然而其副作用可能会影响治疗的依从性，尽管抗生素最初可能有效，但这些抗生素治疗未能降低 BV 的高复发率，在 12 个月内的复发率范围为 69%~80% [33]。且反复使用抗生素，极大可能产生抗生素耐药性。

5.2. 传统中药制剂

中医具有多成分、多靶点、多环节、多途径的优点，并被广泛应用于 BV 的临床治疗。临床观察和实验室研究表明，中药治疗 BV 的潜力巨大，具有抗菌能力，提高生物膜通透性和药敏性，提高机体免疫力，增强雌激素样效应等[34]目前，一些中药配方，如易黄汤，已被广泛用于 BV 的临床治疗[35]。中药制剂治疗方式有很多，如食疗、口服或者局部用药，食谱中的主要草药中含有可以抑制或杀死 BV 细菌的抗菌活性物质，局部中医治疗直接作用于下生殖道，可有效抑制致病菌，促进乳酸菌处于主导地位 [36]。虽然已发表了大量关于中药复方及其制剂的 BV 治疗效果的报道，但值得注意的是，中药的多成分可能对人类健康造成未知的负面影响[37]。因此，需要进行更多的研究来进一步研究草药的潜在不良反应。

5.3. 益生菌

育龄健康女性的阴道微生物群以乳酸杆菌为主,联合国粮食及农业组织和世界卫生组织(the Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization)将其定义为“活性微生物,当给予足够的量时,会给宿主带来健康益处”。具有益生菌特征的乳酸杆菌能够通过不同的作用机制对抗病原微生物,目前人们对有希望的益生菌菌株的体外选择以及对它们治疗和/或预防阴道失衡能力的体内评估越来越感兴趣。最近它们的功效已得到证实,并且与抗生素治疗不同,没有报道任何不良反应,且乳酸菌、罗伊氏乳杆菌、干酪乳杆菌、罗伊氏乳杆菌等益生菌在单独或以各种组合形式治疗非怀孕女性常见阴道感染方面具有显著效果[38]。Alessandra Pino 等人[39]的研究提示口服或阴道菌株给药确定给药 10 天后病原体显著减少,并在治疗结束后 30 天内维持优生状态。Tingtao Chen [40]研究表明,阴道微生物群移植或益生菌组合可显著减少阴道组织 IL-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (TNF α)的富集,并将受干扰的阴道微生物群恢复到正常水平(乳酸杆菌数量增加,肠球菌和肠球菌数量减少)。然而到目前为止,并没有足够的研究证实益生菌的治疗效果远远优于其他治疗药物。因此仍需要探索更有效的治疗 BV 的方式。

6. 展望

在过去的几十年里,通过分子生物学检测等方法,我们对女性生殖生态系统中细菌多样性的了解有所增加。BV 患者的阴道菌群呈现出多种多样的微生物群,其中包含许多专性厌氧菌和不可培养的物种。这种多菌性疾病与相对简单的临床症状有关,并非所有受影响的女性都会出现这种症状,从而使其病因的确定变得复杂。因此我们是否能寻找到更好的诊断方法?更有效的治疗方案?研究抗生素耐药性,并建立更有效的替代治疗策略,减少 BV 症状及其相关并发症?同时我们也应关注女性健康问题,特别是贫困地区女性的健康,加强女性的健康意识,尽可能降低 BV 的患病率。

基金项目

湖北省卫健委指导性项目(WJ2023F037)。

参考文献

- [1] Javed, A., Parvaiz, F. and Manzoor, S. (2019) Bacterial Vaginosis: An Insight into the Prevalence, Alternative Treatments Regimen and It's Associated Resistance Patterns. *Microbial Pathogenesis*, **127**, 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.046>
- [2] Peebles, K., et al. (2019) High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sexually Transmitted Diseases*, **46**, 304-311. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>
- [3] 杨海燕. 育龄妇女细菌性阴道病的流行病学调查分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(13): 52.
- [4] Saraf, V.S., et al. (2021) Vaginal Microbiome: Normalcy vs Dysbiosis. *Archives of Microbiology*, **203**, 3793-3802. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02414-3>
- [5] Mulu, W., Yimer, M., Zenebe, Y. and Abera, B. (2015) Common Causes of Vaginal Infections and Antibiotic Susceptibility of Aerobic Bacterial Isolates in Women of Reproductive Age Attending at Felegehiwot Referral Hospital, Ethiopia: A Cross Sectional Study. *BMC Women's Health*, **15**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0197-y>
- [6] Chen, C., et al. (2017) The Microbiota Continuum along the Female Reproductive Tract and Its Relation to Uterine-Related Diseases. *Nature Communications*, **8**, Article No. 875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
- [7] Ravel, J., et al. (2011) Vaginal Microbiome of Reproductive-Age Women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 4680-4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- [8] Jiang, L., et al. (2019) The Role of the miR1976/CD105/Integrin Alphavbeta6 Axis in Vaginitis Induced by *Escherichia coli* Infection in Mice. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 14456. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50902-w>
- [9] Smith, S.B. and Ravel, J. (2017) The Vaginal Microbiota, Host Defence and Reproductive Physiology. *The Journal of*

- Physiology*, **595**, 451-463. <https://doi.org/10.1113/JP271694>
- [10] Mitra, A., *et al.* (2016) The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia: What Do We Know and Where Are We Going Next? *Microbiome*, **4**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0203-0>
- [11] Chen, X., Lu, Y., Chen, T. and Li, R.G. (2021) The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 631972. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>
- [12] Coudray, M.S. and Madhivanan, P. (2020) Bacterial Vaginosis—A Brief Synopsis of the Literature. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **245**, 143-148. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>
- [13] Kenyon, C., Colebunders, R. and Crucitti, T. (2013) The Global Epidemiology of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **209**, 505-523. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.006>
- [14] Huang, B., *et al.* (2014) The Changing Landscape of the Vaginal Microbiome. *Clinics in Laboratory Medicine*, **34**, 747-761. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.08.006>
- [15] 冯彩红, 等. 细菌性阴道病合并人乳头瘤病毒感染的影响因素[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(5): 560-563.
- [16] Reid, G. (2018) Is Bacterial Vaginosis a Disease? *Applied Microbiology and Biotechnology*, **102**, 553-558. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8659-9>
- [17] Francis, S.C., *et al.* (2020) The Vaginal Microbiota among Adolescent Girls in Tanzania around the Time of Sexual Debut. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article No. 305. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00305>
- [18] Francis, S.C., *et al.* (2019) Results from a Cross-Sectional Sexual and Reproductive Health Study among School Girls in Tanzania: High Prevalence of Bacterial Vaginosis. *Sexually Transmitted Infections*, **95**, 219-227. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053680>
- [19] Vodstrcil, L.A., *et al.* (2019) Combined Oral Contraceptive Pill-Exposure Alone Does Not Reduce the Risk of Bacterial Vaginosis Recurrence in a Pilot Randomised Controlled Trial. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 3555. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39879-8>
- [20] Ratten, L.K., *et al.* (2021) Sex Is Associated with the Persistence of Non-Optimal Vaginal Microbiota Following Treatment for Bacterial Vaginosis: A Prospective Cohort Study. *BJOG*, **128**, 756-767. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16430>
- [21] Brotman, R.M., *et al.* (2014) Association between Cigarette Smoking and the Vaginal Microbiota: A Pilot Study. *BMC Infectious Diseases*, **14**, Article No. 471. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-471>
- [22] Nelson, T.M., *et al.* (2018) Cigarette Smoking Is Associated with an Altered Vaginal Tract Metabolomic Profile. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 852. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14943-3>
- [23] Zhu, D., *et al.* (2018) Relationships between Intensity, Duration, Cumulative Dose, and Timing of Smoking with Age at Menopause: A Pooled Analysis of Individual Data from 17 Observational Studies. *PLoS Medicine*, **15**, e1002704. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002704>
- [24] Amsel, R., *et al.* (1983) Nonspecific Vaginitis. Diagnostic Criteria and Microbial and Epidemiologic Associations. *The American Journal of Medicine*, **74**, 14-22. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91112-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)91112-9)
- [25] Nugent, R.P., Krohn, M.A. and Hillier, S.L. (1991) Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation. *Journal of Clinical Microbiology*, **29**, 297-301. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.2.297-301.1991>
- [26] Nasioudis, D., Linhares, I.M., Ledger, W.J. and Witkin, S.S. (2017) Bacterial Vaginosis: A Critical Analysis of Current Knowledge. *BJOG*, **124**, 61-69. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14209>
- [27] 李婷, 刘朝晖. 2020年美国妇产科医师学会《非妊娠期阴道炎》管理指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(2): 205-207.
- [28] Breeding, K., *et al.* (2020) Diagnosis of Bacterial Vaginosis Using a Novel Molecular Real-Time PCR Test. *Journal of Women's Health and Gynecology*, **7**, Article No. 102.
- [29] Coleman, J.S. and Gaydos, C.A. (2018) Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: An Update. *Journal of Clinical Microbiology*, **43**, 1304-1308. <https://doi.org/10.1128/JCM.00342-18>
- [30] van der Veer, C., van Houdt, R., van Dam, A., de Vries, H. and Bruisten, S. (2018) Accuracy of a Commercial Multiplex PCR for the Diagnosis of Bacterial Vaginosis. *Journal of Medical Microbiology*, **67**, 1265-1270. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000792>
- [31] Paavonen, J.A. and Brunham, R.C. (2020) Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin Number 215. *Obstetrics & Gynecology*, **135**, 1229-1230. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003857>

-
- [32] Armstrong, E., *et al.* (2022) Metronidazole Treatment Rapidly Reduces Genital Inflammation through Effects on Bacterial Vaginosis-Associated Bacteria Rather than Lactobacilli. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e152930. <https://doi.org/10.1172/JCI152930>
- [33] Sobel, J.D., *et al.* (2019) Prognostic Indicators of Recurrence of Bacterial Vaginosis. *Journal of Clinical Microbiology*, **57**, e00227-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00227-19>
- [34] 段红波, 等. 中药治疗阴道病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 227-234.
- [35] Wang, X.Q., *et al.* (2020) Rheology and *in Vitro* Release Properties of Thermosensitive *in Situ* Gel of Yihuang Decoction and Its Common Gel for Vaginal Use. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **45**, 539-547.
- [36] Zhao, H., Zhao, L.J., Wu, F. and Shen, L. (2021) Clinical Research on Traditional Chinese Medicine Treatment for Bacterial Vaginosis. *Phytotherapy Research*, **35**, 4943-4956. <https://doi.org/10.1002/ptr.7123>
- [37] Izzo, A.A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R. and Williamson, E.M. (2016) A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. *Phytotherapy Research*, **30**, 691-700. <https://doi.org/10.1002/ptr.5591>
- [38] Jeng, H.S., Yan, T.R. and Chen, J.Y. (2020) Treating Vaginitis with Probiotics in Non-Pregnant Females: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 3749-3765. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9090>
- [39] Pino, A., *et al.* (2021) A Clinical Pilot Study on the Effect of the Probiotic *Lacticaseibacillus rhamnosus* TOM 22.8 Strain in Women with Vaginal Dysbiosis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 2592. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81931-z>
- [40] Chen, T., *et al.* (2021) Dysbiosis of the Rat Vagina Is Efficiently Rescued by Vaginal Microbiota Transplantation or Probiotic Combination. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **57**, Article ID: 106277. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106277>