

[女性生殖健康研究]

生物膜治疗与阴道微生态修复研究进展

范琳媛, 刘朝晖

(首都医科大学附属北京妇产医院 北京妇幼保健院妇科, 北京 100026)

[摘要] 女性阴道内含多种微生物, 这些微生物相互制约、有序地定植于阴道黏膜上皮, 共同维持阴道微生态的稳定。随着抗菌药物的广泛应用, 真菌或细菌为了适应生存环境逐渐形成粘附态的生物膜, 借以逃避宿主免疫细胞清除, 产生耐药性, 引起疾病的复发。本文介绍了生物膜在女性阴道微生态中的作用, 以及目前针对生物膜治疗的一些药物, 以期能够加强对生物膜在阴道微生态中的作用的认知, 更好地恢复阴道微生态平衡。

[关键词] 阴道微生态; 生物膜; 外阴阴道假丝酵母菌病; 细菌性阴道病; 需氧菌性阴道炎

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.09.016

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)09-0099-06

Research progress of biofilm therapy and vaginal microecological restoration

FAN Linyuan, LIU Zhaohui

(Department of Gynecology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University,
Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China)

[Abstract] The female vagina contains a variety of microorganisms, which restrict each other and colonize in the vaginal mucosal epithelium in an orderly manner to maintain the stability of the vaginal microecology. With the wide use of antibiotics, fungi or bacteria gradually form adherent biofilms in order to adapt to the living environment, so as to evade the clearance of host immune cells, produce drug resistance, and cause disease recurrence. This paper introduced the role of biofilm in the female vaginal microecology, and some drugs for biofilm treatment, in order to strengthen the understanding of the role of biofilm in vaginal microecology, and better restore the balance of vaginal microecology.

[Key words] vaginal microecology; biofilm; vulvovaginal candidiasis; bacterial vaginosis; aerobic vaginitis

1 女性阴道微生态概述

女性阴道中存在细菌、真菌、支原体、衣原体、病毒等多种微生物, 这些微生物共同生长、相互拮抗, 共同组成复杂的阴道菌群, 阴道的解剖结构、微生物菌群、局部免疫及内分泌调节等组成一个复杂的动态系统, 共同组成女性阴道微生态环境。阴道微生态的检测不仅需要从形态学角度去评估阴道中菌群的密集度、菌群的多样性、优势菌、病原微生物、各种炎症疾病评分, 还需要从功能学角度, 运用化学方法检测微生物的代谢产物及酶的活性, 从而评价阴道微生态的状况^[1]。

根据病原菌的不同, 可将阴道感染分为外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)、细

菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)、需氧菌性阴道炎(aerobic vaginitis, AV)、滴虫阴道炎(trichomonal vaginitis, TV)和细胞溶解性阴道病(cytolytic vaginosis, CV)等。在这些确定的阴道感染中, 除了要杀灭致病微生物, 还要特别注意恢复正常的微生态状态, 以减少阴道感染的复发。

2 生物膜与女性阴道微生态失衡

2.1 生物膜的结构基础

生物膜是真菌或细菌为了适应生存环境而形成的一种粘附态的生存形式。作为与浮游状态相对应的生存方式, 阴道内生物膜中的微生物与阴道上皮细胞紧密粘附, 包裹于它们自身产生的细胞外基质中, 并形成一定微环境。生物膜的形成过程主要包

[收稿日期] 2023-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81771530)

[作者简介] 范琳媛(1990—), 女, 助理研究员, 主要从事女性生殖系统感染的基础研究。

[通讯作者] 刘朝晖, 主任医师、教授。

括菌体的黏附、聚集、成熟和播散四个阶段。生物膜内播散的菌体可再次粘附于阴道上皮细胞中,引发新一轮的感染,从而影响阴道内正常的微生态。

此外,生物膜可以使病原体逃避宿主免疫细胞清除作用,可通过阻止免疫细胞模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别,干扰中性粒细胞、巨噬细胞功能,降低细胞因子和趋化因子含量,破坏阴道局部黏膜组织,还可将有效免疫转化为无效免疫等方式逃避免疫系统的识别与清除,使阴道局部免疫系统无法清除生物膜结构^[2]。生物膜还可充当屏障作用,阻挡抗菌药物渗透,从而使生物膜下菌体的药物浓度减小。同时,生物膜内会形成一定的微环境,使菌体处于休眠状态,代谢降低,对药物敏感性降低,并伴随一些耐药基因和应激信号通路的出现,从而表现出更强的耐药性,使治疗周期延长^[3]。

因此,阴道内病原菌生物膜的存在,不仅可增强菌体的致病能力,还为致病菌逃避阴道黏膜免疫和持续定植提供了条件,从而导致疾病反复发作,影响阴道微生态的恢复。

2.2 VVC 生物膜与阴道微生态失衡

VVC 是由假丝酵母菌引起的外阴阴道炎症,约 75% 妇女一生中至少患过 1 次 VVC,而约 5%~8% 的患者发展为复发性外阴阴道假丝酵母菌病(recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC),RVVC 一旦停止巩固治疗,30%~50% 会再次发作^[4]。与细菌不同,假丝酵母菌能以菌丝或孢子两种状态存在,菌丝具有更强的粘附性、侵袭性和毒性,而孢子细胞具有更强的传播性。Lagree 等^[5] 观察发现,菌丝相更有利于形成高度缠绕的生物膜和细胞外基质生成,而生物膜的覆盖为细胞的聚集和粘附提供了一个支架,同时也是菌体吸收水分和营养的必经通道。在成熟阶段,酵母细胞脱落并作为种子传播,通过细胞增殖扩散形成新的生物膜。成熟的白假丝酵母菌生物膜呈一个有机的三维结构,其外层为细胞外基质,内部包裹孢子、菌丝体和假菌丝。白假丝酵母菌的菌丝/孢子二相性转化,使其增强了生物膜的作用,更加不利于阴道正常微生态恢复。本团队的一项研究发现,RVVC 的复发源于阴道内同一定植菌株的潜伏,而真菌生物膜的存在,使同一真菌潜伏更易实现,增加了 VVC 的复发频率^[6]。

此外,多项研究证实,阴道微环境中假丝酵母菌耐药与生物膜的形成密切相关。其可能的机制有:①屏障作用,生物膜本身作为屏障,使药物渗透更加迂回,减少了细胞内的药物浓度;②生物膜的存在增强了细胞膜上膜转运体系统如 ATP 结合盒超家族转运蛋白和主要协助转运超家族(major facilitator superfamily, MFS)表达,从而使胞内的药物外排增加,胞内药物浓度进一步降低;③与唑类药物结合相关基因,如麦角固醇基因产生突变,唑类化合物与麦角固醇蛋白的亲合力较低,降低了药物抑制作用;④多种应激诱导的途径被激活,有助于抗真菌耐药性的产生,这些通路包括丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)和热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)等^[7]。

VVC 生物膜的形成是一个复杂的过程,受多种基因调控,如参与孢子粘附的上皮粘附分子(EPA1/6/7),以及 CSH1、CZF1、EAP1 基因,与孢子粘附和克隆相关的凝集素样序列 ALS, ALS1 或 ALS3 的菌株比不表达这两种基因的菌株具有更强的粘附能力,且可调节其他粘附相关基因表达^[8]。菌丝壁蛋白 1(hyphal wall protein 1, Hwp1)、黏附素样壁蛋白(adhesin-like wall proteins, Awp)与菌丝生成密切相关。 β -1,3 葡聚糖是假丝酵母菌生物膜基质的重要成分,具有保护生物膜中的菌体细胞免受宿主免疫系统和抗菌药物的清除作用,并受 ADH5、GCA1、GCA2、FKS1 等多基因调控^[7]。锌响应激活蛋白 1(zinc finger antiviral protein 1, ZAP1)在生物膜的形成中是必需的,ZAP1 可通过调节 ADH、GCA2 及 GCA1 促进 β -1,3 glucan 的表达,通过调节法尼醇(调节菌丝生成)的积累,在生物膜中有效地形成菌丝^[9]。研究发现热休克蛋白 90(heat shock proteins 90, HSP90)作为生物膜播散的关键调节剂,在生物膜播散过程起主要作用^[10]。

VVC 生物膜的形成可导致更加严重的阴道微生态失衡,假丝酵母菌生物膜的存在削弱了抗真菌药物的杀伤作用,加速了真菌耐药的产生,使致病真菌更好地潜伏粘附于阴道上皮中,从而导致阴道微生态的紊乱和失衡。因此,维持正常阴道微生态需要彻底清除假丝酵母菌形成的生物膜,并在日常治疗过程中,提早预防生物膜的形成。

2.3 BV 生物膜与阴道微生态失衡

BV 是由于阴道内厌氧菌如阴道加德纳菌(*Gardnerella vaginalis*, GV)等过盛繁殖,使原来的优势菌群(乳杆菌)数量减少,进而产生一系列临床症状,在育龄期妇女中较为常见。BV 易复发,治疗后 2 月的复发率为 40%,治疗后 12 个月的复发率高达 60%^[11]。BV 的复发与生物膜形成密切相关,BV 患者阴道内形成以阴道加德纳菌为主的多种致病菌混合的生物膜,可降低药物敏感性并增加耐药性,进而导致 BV 复发。

不同于 VVC 生物膜,BV 生物膜的主要特点是由阴道多种混合病原菌共同形成。BV 的病原菌种类繁多,如阴道加德纳菌、阴道阿托波菌、拟杆菌属和普氏菌属等^[12]。Swidsinski 等^[13]研究发现,在 90% 的 BV 患者和 10% 的非 BV 女性中可检出黏附在阴道上皮细胞中的生物膜,其内包含 3 种特异性的细菌属,而加德纳菌属比例最高,约占 60%~90%,奇异菌属占 1%~40%。进一步研究发现,在抗生素治疗期间 BV 生物膜代谢活跃,但停药 5 周后,重新检测到包括代谢活跃的细菌生物膜。虽然 BV 临床症状暂时消退,但由于不能彻底清除生物膜,停止治疗后生物膜内病原菌再次繁殖,最终导致 BV 复发。

BV 生物膜中通常都有 GV 的存在,GV 能形成一个中等强力的生物膜结构,而其他 BV 相关的厌氧菌则不能形成稳定的生物膜。研究证实 GV 黏附于阴道上皮后,易于后续参与其他细菌锚定和聚集,GV 在 BV 生物膜形成中起关键支配性作用^[14-15]。GV 可以表达糖基转移酶,促进细胞外基质的生成和生物膜微环境组成,GV 能释放阴道溶细胞素,可能抑制阴道黏膜屏障免疫球蛋白 A 抗体作用。生物膜底层由于氧及营养物质耗尽,出现生长缓慢甚至进入休眠状态。由于氧浓度降低,厌氧菌不断增多。与游离态 GV 相比,生物膜内 GV 的菌体不仅出现代谢状态降低,而且细菌毒力因子表达增加,宿主对细菌的免疫反应降低,为细菌的慢性定植和适应不利环境提供了条件^[16-17]。

BV 生物膜的存在,导致持续的乳杆菌减少和厌氧菌增多,引起一系列阴道微生态改变,而阴道微环境改变可使 BV 相关微生物之间出现群体感应效应,导致细菌表型改变,进而反向调整宿主阴道微生态

环境,使阴道微生态失衡循环往复,治疗难度增加。

2.4 其他阴道炎相关生物膜与阴道微生态失衡

AV 是以阴道内乳杆菌减少或缺失,多种需氧和兼性厌氧菌增多所致。10%~20% 的 AV 患者无症状,对于部分有症状者其症状持续时间长,间歇性加重且易复发。AV 患者的阴道微生态具有阴道分泌物 pH 升高、乳杆菌减少、革兰阳性球菌或革兰阴性杆菌量增多、白细胞增多且伴明显阴道炎症反应等特点,其阴道微生态失衡与早产、绒毛膜羊膜炎和流产等不良妊娠结局风险增加相关^[18]。AV 病原菌复杂多样,其包含大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、B 族链球菌、咽峡链球菌、肺炎克雷伯菌等,但由于 AV 诊断相对复杂,以及目前对 AV 认识不足,关于生物膜的临床研究较 BV 和 VVC 相对较少,现有研究常以大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌为病原菌代表,进行 AV 相关生物膜探究^[19]。AV 生物膜的存在增加了 AV 复发的可能,导致更加严重的阴道微生态失衡。

TV 又称阴道毛滴虫病,由阴道毛滴虫感染所致,是最常见的非病毒性性传播疾病,其阴道微生态呈现 pH 值升高($pH > 6$)、阴道分泌物增多伴异味、分泌物黄绿色等特点^[20]。目前并未见关于阴道毛滴虫形成生物膜的报道,但是毛滴虫可以增强阴道内加德纳菌、阿托波菌和普雷沃菌的生物膜形成能力,而被阴道毛滴虫感染的上述菌株会产生毒力更强的功能^[21]。

CV 主要表现为阴道内乳杆菌过度繁殖,造成阴道上皮细胞溶解,伴随外阴瘙痒、灼痛等临床症状。其阴道微生态呈现阴道分泌物 pH 值偏低、过度增殖的乳杆菌覆盖上皮细胞形成“假线索细胞”等特点^[22]。研究表明 CV 患者阴道携带的乳酸菌种类并未增多,但是 CV 患者阴道中卷曲乳杆菌在 CV 组中表现出更强的产酸能力,CV 的发病机制可能部分基于具有增强产酸能力的葡萄球菌的过度生长,但是目前尚未见关于 CV 相关病原菌生物膜的报道。

3 生物膜治疗与阴道微生态恢复

由于生物膜的屏障作用,以及生物膜内菌株对药物的抵抗性和耐药性增强,使得生物膜的清除变得十分困难。与浮游细胞相比,生物膜对免疫防御和抗菌药物的抵抗力增强,因此,阻止生物膜的形成是防

治生物膜相关性感染、彻底恢复阴道微生态的关键步骤。尽管目前无有效药物可以直接清除生物膜,但有许多新型药物证明了对生物膜干扰和抑制性。

3.1 新型治疗 VVC 生物膜药物

法尼醇是一种从真菌中检测出来的群体感应分子,已有众多研究证实,当法尼醇浓度大于 $300\mu\text{M}$ 时可以抑制白假丝酵母菌由酵母相向菌丝相的转换,从而抑制生物膜的形成及成熟,这种抑制作用可能是通过调节甲基甾醇单加氧酶 25 和 $\delta 24$ -甾醇还原酶来实现的,法尼醇还可以诱导浮游状态和生物膜状态假丝酵母菌死亡,这对于控制假丝酵母菌特别是耐药假丝酵母菌的机会性感染至关重要^[23]。也有研究报道法尼醇对白念珠菌耐药株和标准株生物膜的死亡作用以促进坏死为主,且对耐药株的作用较标准株显著,这种对生物膜的破坏作用可能和 CDR1 基因和 MCA1 基因相关^[24]。

棘白菌素类抗真菌药物可阻断 β -1,3 葡聚糖合成,因此可有效阻止真菌生物膜的形成,泊沙康唑与卡泊芬净协同使用,在体内和体外实验中表现出对耐唑类的白假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌的生物膜的抑制作用^[25]。两性霉素 B 脂质体由于含有磷脂分散相,使其更容易通过细胞外基质,直达生物膜内部,更好地杀灭生物膜内菌体。也有研究显示,两性霉素 B 复合银离子纳米微粒表现出更强大的抗菌活性^[26]。

目前,一些新兴的化合物如阳离子聚甲基丙烯酸酯、己基氨基乙酰丙酸酯醇溶体(hexyl-aminolevulinate ethosome, HAL-ES)、生姜甲醇提取物均被证实对假丝酵母菌生物膜具有一定的抑制作用。对香豆酸酚黏胶液晶系统,以及白假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌和克柔假丝酵母菌生物膜具有杀菌活性,可增强氟康唑对阴道假丝酵母菌生物膜抗真菌活性的抗真菌光动力活性^[27]。

3.2 新型治疗 BV 生物膜药物

目前关于 BV 生物膜治疗药物并不多,常见的候选药物有酶类、植物提取物、天然抗菌剂等,大多研究集中于通过破坏生物膜主要成分或者干扰生物膜微环境来实现生物膜的破坏。

细胞外 DNA 是阴道加德纳菌生物膜的重要组成部分,脱氧核糖核酸酶(deoxyribonuclease, DNase)的酶活性可以抑制生物膜形成,并破坏已经成熟的生物膜,具有将阴道加德纳菌从生物膜释放

到上清组分的能力,并增强甲硝唑的活性。小鼠实验证实 DNase 可将阴道加德纳菌的定植率降低 10 倍,从而证实了 DNase 作为生物膜相关细菌性阴道病治疗和减少复发的潜力^[28]。众多体外实验证实,溶菌酶既能降解生物膜,又能阻止生物膜的形成。阴道加德纳菌生物膜对克林霉素和甲硝唑具有抵抗作用,而溶菌酶的联合使用可以分别提高两种抗生素的使用效率,促进生物膜的降解^[29]。溶菌酶在较低的浓度($2.5\mu\text{g/mL}$)下即可抑制加德纳菌的生物膜,升高浓度可以更好地破坏已形成的生物膜。溶菌酶对加德纳菌的生长、初始粘附和生物膜形成均有强烈影响,这为进一步研究溶菌酶作为生物膜形成能力调节剂的作用奠定了坚实的基础,有助开发治疗细菌性阴道感染的新型药物^[27]。近期有研究报道一种抗菌肽(tilapia piscidin 4, TP4)对 BV 相关细菌具有广谱抗菌和抗生物膜活性,但对有益的乳酸菌没有活性。TP4 杀菌剂显著降低 BV 相关细菌在感染单一或混合细菌的小鼠中的定植密度。TP4 杀菌剂制剂与 C57BL/6 小鼠阴道有益乳杆菌和阴道组织具有良好的生物相容性。这些结果表明,TP4 杀菌剂可能是一种有前景的恢复阴道微生态平衡的阴道局部用制剂^[30]。

百里香精油中的百里香酚被认为具有一系列的药理特性,包括抗菌和抗真菌作用。研究发现,天然抗菌剂月桂酰胺精氨酸乙酯(lauramide arginine ethyl ester, LAE)对 BV 相关的加德纳菌、克氏动弯杆和厌氧消化链球菌均有抑制作用,克林霉素、甲硝唑与月桂酰胺精氨酸乙酯联合对阴道加德纳菌生物膜有协同作用,但对健康阴道乳酸菌生物膜无协同作用。该研究提示 BV 相关病原体的生物膜可以通过传统抗生素和新型抗菌素的协同作用组合来控制,这为有效控制阴道感染,恢复阴道微生态平衡提供了新的治疗策略^[31]。

3.3 治疗其他阴道炎生物膜相关新型药物

新型银离子纳米颗粒(silver nanoparticles, AgNPs)不仅对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌具有抑制作用,还可以抑制二者混合生物膜的形成($\text{MBIC}_{90} = 1\ 000\text{ppm}$)。采用金黄色葡萄球菌和大肠杆菌(1:1)的方法建立成年小鼠需氧性阴道炎模型,当 AgNPs 作为抗菌剂,而左旋肉碱作为氧化剂联合使用时,可调节小鼠的发情周期,有效治疗 AV 相关症

状^[32]。王冬纳等^[33]发现大肠杆菌和金黄色葡萄球菌共同感染可促进阴道上皮 VK2/E6E7 细胞和阴道组织中白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-1 β 的生成,而硫化钠能显著抑制这些促炎细胞因子的产生,并可能通过降低细胞内氯离子浓度而抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路的激活,从而抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌感染引起的阴道炎症反应。

早在 1986 年,郭仁舆报道猪胆汁提取物及去氧胆酸钠对人阴道毛滴虫具有抑制作用。近期报道发现苦参总碱对 AV 相关无乳链球菌、粪肠球菌,以及 VVC 相关白假丝酵母菌及其生物膜均有抑制作用^[34-35]。铜苯二酮对多种假丝酵母菌、革兰氏阴性菌(大肠杆菌)和革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌、粪肠球菌和无乳链球菌)均有抑菌活性,且能够干扰多种生物膜形成,并具有抗滴虫活性,可与甲硝唑产生协同效应^[36-37]。近年来,乳杆菌的抑菌和抑制生物膜活性被陆续报道,如鼠李糖乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、德氏乳杆菌、植物乳杆菌、乳杆菌衍生物等被证实具有抑制阴道内致病菌生长及生物膜的作用^[38-39]。

4 结语

阴道中微生物生物膜的形成受微生物种类、阴道局部微环境、抗菌药物使用等多种因素的影响。阴道微生态恢复需要重视预防早期生物膜的形成。尽管目前有很多关于生物膜的基础研究,但关于多种微生物生物膜的研究目前仍较少,由于动物模型缺乏和临床试验制约,很多药物尚未开展临床前研究。越来越多的研究报道了益生菌在治疗生物膜相关阴道感染的作用,将上述破坏生物膜的药物和益生菌结合,共同增强对阴道中病原菌生物膜的清除,同时恢复阴道内乳杆菌的功能可能是未来针对生物膜治疗的趋势,也为生物膜相关临床研究提供了新的治疗策略。

[参考文献]

[1]肖冰冰,刘朝晖.阴道微生态评价在阴道炎中的应用[J].中国妇产科临床杂志,2016,17(6):483-485.
[2]牟一凡,史文华,沈影,等.阴道白假丝酵母菌生物膜形成、免疫逃避策略及治疗思路的研究进展[J].现代妇产科进展,2021,30(12):945-947.
[3]和平安,杨旭,吕梅,等.白假丝酵母菌生物膜的研究进展

[J].中国微生态学杂志,2020,32(10):1238-1240.
[4]Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, et al. Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k)[J]. Mycoses, 2021, 64(6): 583-602.
[5]Lagree K, Desai J V, Finkel J S, et al. Microscopy of fungal biofilms[J]. Curr Opin Microbiol, 2018, 43: 100-107.
[6]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.
[7]Rodríguez-Cerdeira C, Gregorio M C, Molares-Vila A, et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 174: 110-125.
[8]Ponde N O, Lortal L, Ramage G, et al. Candida albicans biofilms and polymicrobial interactions [J]. Crit Rev Microbiol, 2021, 47(1): 91-111.
[9]Araújo Paulo de Medeiros M, Vieira de Melo A P, Maia de Sousa A M, et al. Characterization of virulence factors of vaginal and anal isolates of Candida albicans sequentially obtained from patients with vulvovaginal candidiasis in north-east Brazil[J]. J Mycol Med, 2017, 27(4): 567-572.
[10]Cordeiro R A, Evangelista A J J, Serpa R, et al. Inhibition of heat-shock protein 90 enhances the susceptibility to antifungals and reduces the virulence of cryptococcus neoformans/cryptococcus gattii species complex [J]. Microbiology (Reading), 2016, 162(2): 309-317.
[11]中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 细菌性阴道病诊治指南(2021 修订版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(1): 3-6.
[12]Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, et al. Bacterial vaginosis biofilms: challenges to current therapies and emerging solutions[J]. Front Microbiol, 2016, 6: 1528.
[13]Swidsinski S, Moll W M, Swidsinski A. Bacterial vaginosis-vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis[J]. Dtsch Arztebl Int, 2023, 120(20): 347-354.
[14]Rosca A S, Castro J, França Â, et al. Gardnerella vaginalis dominates multi-species biofilms in both pre-conditioned and competitive in vitro biofilm formation models[J]. Microb Ecol, 2022, 84(4): 1278-1287.
[15]李焕荣,王慧慧,李佳,等.复发性细菌性阴道病生物膜的研究进展[J].实用妇产科杂志,2020,36(5):358-361.
[16]唐艺嘉,符淳.阴道内加德纳菌和乳杆菌生物膜的相互影响与意义[J].中国微生态学杂志,2024,36(4):473-477.
[17]Castro J, França A, Bradwell K R, et al. Comparative

- p transcriptomic analysis of
- Gardnerella vaginalis*
- biofilms vs. planktonic cultures using RNA-seq[J].
- NPJ Biofilms Microbiomes*
- , 2017, 3:3.
- [18] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 需氧菌性阴道炎诊治专家共识(2021版)[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(1):11-14.
- [19] Ncib K, Bahia W, Leban N, et al. Microbial diversity and pathogenic properties of microbiota associated with aerobic vaginitis in women with recurrent pregnancy loss[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(10):2444.
- [20] 欧阳振波, 万子贤, 吴嘉雯, 等. 2021 年中美阴道毛滴虫病诊治指南的解读[J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(6):462-465.
- [21] Hinderfeld A S, Simoes-Barbosa A. Vaginal dysbiotic bacteria act as pathobionts of the protozoal pathogen *Trichomonas vaginalis* [J]. *Microb Pathog*, 2020, 138:103820.
- [22] 慕建宁, 马小红, 白芳利, 等. 阴道炎性疾病代谢产物差异性比较[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(11):1371-1374.
- [23] Wang F J, Liu Z H. Systematic analysis of protein expression in *Candida albicans* exposed to farnesol[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(19):2348-2353.
- [24] Nagy F, Vitális E, Jakab Á, et al. In vitro and in vivo effect of exogenous farnesol exposure against *Candida auris*[J]. *Front Microbiol*, 2020, 20(11):957.
- [25] Pristov K E, Ghannoum M A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(7):792-798.
- [26] Rodríguez-Cerdeira C, Gregorio M C, Molares-Vila A, et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 174:110-125.
- [27] Hukić M, Seljmo D, Ramovic A, et al. The effect of lysozyme on reducing biofilms by *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Gardnerella vaginalis*: an in vitro examination[J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(4):353-358.
- [28] Hymes S R, Randis T M, Sun T Y, et al. DNase inhibits *Gardnerella vaginalis* biofilms in vitro and in vivo[J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(10):1491-1497.
- [29] Thellin O, Zorzi W, Zorzi D, et al. Lysozyme as a co-treatment during antibiotics use against vaginal infections: an in vitro study on *Gardnerella vaginalis* biofilm models[J]. *Int Microbiol*, 2016, 19(2):101-107.
- [30] Lin W C, Chen Y R, Chuang C M, et al. A cationic amphoteric tilapia piscidin 4 peptide-based antimicrobial formulation promotes eradication of bacterial vaginosis-associated bacterial biofilms[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:806654.
- [31] Cavera V L, Volski A, Chikindas M L. The natural antimicrobial subtilisin synergizes with lauramide arginine ethyl ester (LAE), ϵ -Poly-L-lysine (Polylysine), clindamycin phosphate and metronidazole, against the vaginal pathogen *Gardnerella vaginalis*[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2015, 7(2):164-171.
- [32] Fatahi Dehpahni M, Chehri K, Azadbakht M. Therapeutic effects of silver nanoparticle and L-carnitine on aerobic vaginitis in mice: an experimental study[J]. *Bioimpacts*, 2022, 12(1):33-42.
- [33] 王冬纳, 李六民, 徐建邦, 等. 硫化氢对需氧菌性阴道炎相关病原体介导阴道炎症反应的作用[J]. *广东药科大学学报*, 2023, 39(5):1-8.
- [34] 张艺旋. 苦参碱对需氧菌性阴道炎的治疗机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [35] 曾桢, 陶址, 朱思敏, 等. 苦参总碱对无乳链球菌、粪肠球菌和白假丝酵母菌增殖影响的体外观察研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(17):1914-1919.
- [36] Rigo G V, Cardoso F G, Devereux M, et al. Antimicrobial and antibiofilm activities of copper(II)-1,10-phenanthroline-5,6-pione against commensal bacteria and fungi responsible for vaginal microbiota dysbiosis[J]. *Curr Microbiol*, 2023, 80(12):383.
- [37] Vargas Rigo G, Petro-Silveira B, Devereux M, et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of 1,10-phenanthroline-5,6-dione-based metallodrugs and synergistic effect with metronidazole[J]. *Parasitology*, 2019, 146(9):1179-1183.
- [38] Mahdhi A, Leban N, Chakroun I, et al. Use of extracellular polysaccharides, secreted by *Lactobacillus plantarum* and *Bacillus* spp., as reducing indole production agents to control biofilm formation and efflux pumps inhibitor in *Escherichia coli*[J]. *Microb Pathog*, 2018, 125:448-453.
- [39] Butrungrod W, Chaiyasut C, Makhmreang N, et al. Postbiotic metabolite of *Lactiplantibacillus plantarum* PD18 against periodontal pathogens and their virulence markers in biofilm formation[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5):1419.

[专业责任编辑: 安瑞芳]

[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 牛惠]