

女性上生殖道菌群与妇产疾病的关系：研究进展与展望

蒋子雯^{#1}, 王艺璇^{#2,3}, 任建¹, 唐世倩¹, 靳灵鸽¹, 张宇迪¹, 代荫梅^{*1}, 付钰^{*3,4}

1 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

2 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东 济南 250117

3 中国科学院微生物研究所 微生物资源前期开发国家重点实验室, 北京 100101

4 中国科学院大学, 北京 100049

蒋子雯, 王艺璇, 任建, 唐世倩, 靳灵鸽, 张宇迪, 代荫梅, 付钰. 女性上生殖道菌群与妇产疾病的关系：研究进展与展望[J]. 微生物学通报, 2024, 51(12): 4842-4853.

JIANG Ziwen, WANG Yixuan, REN Jian, TANG Shiqian, JIN Lingge, ZHANG Yudi, DAI Yinmei, FU Yu. Relationship between upper genital tract microbiota and gynecological and obstetric diseases: research progress and prospects[J]. Microbiology China, 2024, 51(12): 4842-4853.

摘要：在人体内共生的复杂微生物群体具有重要的生理作用，与人体健康的维护和疾病的产生密切相关。近年来，包括女性上生殖道在内的既往被认为无菌的部位，也检测到了微生物的存在。这些菌群是否参与正常的人体生理过程尚不十分明确，但是特定的上生殖道菌群与众多妇产科疾病的发生发展有密不可分的关系。本文将综述女性上生殖道菌群的研究进展，及其与正常生理和女性生殖道疾病的关联。

关键词：生殖道菌群；微生物组；生殖道疾病；子宫内膜；定殖

资助项目：首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项(FCYY201918)；国家重点研发计划(2021YFC2301000)；国家自然科学基金重大项目(52091541)

[#]对本文贡献相同

This work was supported by the Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University (FCYY201918), the National Key Research and Development Program of China (2021YFC2301000), and the National Natural Science Foundation of China (52091541).

[#]These authors contributed equally to this work.

^{*}Corresponding authors. E-mail: FU Yu, fuyu@im.ac.cn; DAI Yinmei, fcyydym@ccmu.edu.cn

Received: 2024-06-28; Accepted: 2024-09-25; Published online: 2024-10-25

Relationship between upper genital tract microbiota and gynecological and obstetric diseases: research progress and prospects

JIANG Ziwen^{#1}, WANG Yixuan^{#2,3}, REN Jian¹, TANG Shiqian¹, JIN Lingge¹, ZHANG Yudi¹, DAI Yinmei^{*1}, FU Yu^{*3,4}

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

2 Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, Shandong, China

3 State Key Laboratory of Microbial Resources, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

4 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: The complex microbiome that resides in the human body plays a crucial physiological role, closely linked to both the maintenance of human health and the onset of diseases. In recent years, microorganisms have been detected in sites previously considered sterile, such as the female upper genital tract. The involvement of these microorganisms in normal physiological processes remains unclear. However, the specific microbiota in the female upper genital tract is strongly correlated with the development of various female diseases. This article reviews the research progress in the microbiota of the female upper genital tract and its associations with normal physiology and genital tract diseases.

Keywords: genital tract microbiota; microbiome; genital tract diseases; endometrium; colonization

女性生殖道包括阴道、子宫颈管、子宫腔以及两侧输卵管。既往关于生殖道菌群的研究多聚焦于由乳酸杆菌占据主导地位的女性下生殖道,并且以致病微生物作为主要研究对象。近年来,随着高通量测序技术的飞速发展,研究逐渐发现女性生殖道存在一个与从阴道到卵巢逐渐扩展连续的、种属略有不同的微生物群落,并且与子宫内膜异位症、子宫内膜炎等性生殖系统疾病甚至不良妊娠高度相关^[1-2]。通过证明整个生殖道连续微生物菌群的存在,详细解析在生理条件下栖息于不同生殖道位置的微生物群落组成,将有助于加深理解女性生殖道的正常生理过程,以及相关妇科疾病的起源及病理演变。本文将从上生殖道菌群的可能来源及与妇产科疾病的关联性进行综述。

1 上生殖道菌群

从解剖学上,女性生殖道可分为上生殖道(包括卵巢、输卵管和子宫)和下生殖道(包括宫颈、阴道)两部分。因为女性阴道内定殖着大量的微生物,所以既往的女性生殖道菌群相关研究主要聚焦于阴道菌群。阴道菌群构成了阴道微生态系统,健康的阴道菌群在预防多种泌尿生殖系统疾病方面发挥着关键作用。细菌性阴道病、霉菌性阴道炎、尿路感染^[3]等疾病的发生与阴道菌群的失调直接相关。大量研究已证明健康的阴道菌群以乳酸杆菌为主,通过产生乳酸降低阴道 pH 值、分泌多种抑菌和杀菌化合物和生态竞争排斥来发挥保护作用^[4-5]。根据阴道内优势菌种和 pH 值, Ravel 等^[6]将阴

道菌群分为 5 种菌群类型(community-state type, CST); 其中有 4 种以乳杆菌为主, 卷曲乳杆菌(*Lactobacillus crispatus*)、嘉氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*)、惰性乳杆菌(*Lactobacillus iners*)和詹氏乳杆菌(*Lactobacillus jensenii*)分别在 CST I、CST II、CST III 和 CST V 中占主导地位; CST IV 厌氧菌比例更高[普雷沃菌属(*Prevotella*)、小杆菌属(*Dialister*)、奇异菌属(*Atopobium*)、加德纳菌属(*Gardnerella*)和斯尼思菌属(*Sneathia*)], 并影响乳酸杆菌的生长。细菌性阴道病患者中 CST IV 较为常见, 并且 CST IV 型与细菌性阴道病、性传播疾病和早产等疾病有较强的相关性^[7-8]。

在 20 世纪, 法国儿科医生 Henry Tissier 提出了“无菌子宫”的经典理论。他认为, 子宫腔内是无菌的, 宫颈黏液栓可以维持宫腔的无菌状态, 这也是胎儿在宫内无菌环境下发育的前提^[9]。因此很长时间内, 人们认为上生殖道不存在菌群。Zervomanolakis 等^[10]在宫颈外口处给予放射性标记的精子大小的白蛋白微球并进行子宫输卵管造影记录后发现, 白蛋白微球可在几分钟内到达子宫腔; 即使放置在阴道后穹窿处, 放射性标记的白蛋白微球也能迅速扩散至子宫腔。Zhu 等^[11]研究了参与人体生殖过程的子宫蠕动功能特征, 即子宫和宫颈可以通过蠕动波收集阴道内容物。研究表明, 即使是妊娠期宫颈黏液栓这种之前被认为非常坚固的屏障, 也不能完全阻止从阴道上行的细菌通过^[12], 因此, 阴道与宫颈的微生物上行至宫腔的情况难以避免。除了细菌经宫颈上行和宫颈蠕动波收集之外, 子宫微生物菌群的其他来源途径可能包含妇科手术^[13], 如辅助生殖相关操作^[14]或在放置宫内节育器^[15]期间的无意细菌传播。

早期针对生殖道微生物菌落的研究方法主要是体外分离培养。一些研究通过培养不同方

法获得的子宫内膜样品挑战了子宫的无菌环境理论, 包括子宫内膜拭子样品^[16]、子宫内膜液抽吸样品^[17]等, 为了最大程度地降低宫颈阴道污染的风险, 亦有研究在子宫切除术后剖开子宫直接进行子宫内膜取样^[15]。然而, 由于技术条件的限制, 自然界很多微生物尚不能实现实验室的纯培养, 因此, 以培养作为研究方式估测只能鉴定出大约 1% 的微生物^[18]。此外, 丰度较高和生长快速的细菌将主导并竞争性抑制其他细菌, 导致一些菌落中占比较小或者生长缓慢的微生物难以被发现。随着分子生物学的发展, 通过测序技术鉴定微生物的技术手段逐步建立, 菌群探测的灵敏度得到了很大的提升, 大大增加了对生殖道菌群分布的认识。Chen 等^[2]在 2017 年报道了一项因良性和非感染性疾病而手术的女性生殖道微生物群的研究(包括阴道下 1/3, 阴道后穹窿, 子宫内膜, 输卵管和从道格拉斯窝获得的腹膜液), 通过 16S rRNA 基因扩增测序发现, 下生殖道菌群以乳杆菌属(*Lactobacillus*)为主, 而上生殖道主要由假单胞菌属(*Pseudomonas*)、不动杆菌属(*Acinetobacter*)、漫游球菌属(*Vagococcus*)和鞘脂菌属(*Sphingobium*)构成, 初步证实了育龄妇女在整个生殖道中都存在活跃的菌群。

2 宫腔内定殖菌群

女性上生殖道存在活跃的菌群, 那么对于正常健康的女性, 其子宫内是否存在长期共生定殖的菌群是领域内的热点问题之一。子宫内膜和肠道黏膜尽管在表面细胞形态和分化、功能等方面具有巨大的差异, 鉴于子宫内膜与肠道黏膜系统在解剖结构和免疫学上有一定的相似性, 两者都是黏膜系统, 负责在各自的环境中提供保护并调节免疫反应, 所以推测子宫内膜有可能和肠道黏膜一样能够允许互利的长期

菌群共生^[19-21]。但是由于宫腔环境和肠道环境相差甚远,这种假说尚存在巨大的争议。在共生定殖中,只要细菌局限在与宿主分隔的空间内,就不会对宿主造成直接的伤害。Hooper 等^[22]描述了肠道微生物平衡所需的 3 种类型的免疫屏障:从解剖学上限制定殖细菌暴露于全身免疫系统;免疫介质限制上皮细胞和微生物之间的直接接触;以及在屏障被破坏时快速侦测和杀死细菌。子宫内膜均满足这 3 个先决条件^[19-21]。在宫腔内,柱状上皮细胞通过紧密连接形成强大的屏障^[19]。子宫内膜表面和子宫内膜液(endometrial fluid, EF)含有控制感染的分子,称为抗菌肽(antimicrobial peptide, AMP),其水平在月经周期中不断波动^[20]。在子宫中的分泌型白细胞蛋白酶抑制剂具有抗病毒和抗真菌的特性,还对大肠杆菌(*Escherichia coli*)等革兰氏阴性细菌和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)等革兰氏阳性细菌起到杀菌作用^[21]。此外,黏膜层中的子宫内膜淋巴细胞存在于月经周期的所有阶段,并可随时在微生物入侵时将其杀灭^[23]。因此,我们推测健康的子宫环境可以允许共生细菌的长期定殖,并且通过有效的免疫系统保证宿主的安全,同时这些定殖的菌群很有可能对宿主产生一定的益处。例如,定殖的菌群有可能通过影响人体免疫相关基因和细胞因子的表达来调节子宫的免疫环境,维护免疫耐受和防御之间的动态平衡。尤其是早期胚胎着床时期,子宫内膜必须对胚胎保持免疫耐受,定殖的菌群可以给予训练宿主免疫耐受的潜在益处;定殖菌群也可能通过自身代谢产物与激素受体的相互作用调节各种激素的水平,维护平衡的激素水平;此外,定殖的菌群也可能协助抵御各种致病病原在上生殖道的定殖,维护宫腔的健康环境。当然,这些猜测需要大量的研究工作进行进一步的证实。不可否认,包括

宫腔在内的上生殖道是一个低生物量环境。在健康人体中,即使存在定殖的菌群,其数量也肯定相当低,因此未来的研究需要杜绝污染的采样,并采用高灵敏的扩增测序等技术方法对其开展深入的研究。

3 上生殖道菌群与相关妇产科疾病

尽管健康人体的子宫环境是否存在长期定殖的菌群尚不明确,但是以前认为完全无菌的上生殖道存在一定的活跃微生物已经成为共识,并且众多的妇产科疾病与上生殖道的微生物存在密切关联。

3.1 慢性子宫内膜炎

由子宫内膜微生物菌群改变所引起的病理改变最明显的例子是慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)。慢性子宫内膜炎可由急性子宫内膜炎转变而来,也可由长期的输卵管炎或严重的子宫颈炎扩散而成。慢性子宫内膜炎的间质部常有大量浆细胞及淋巴细胞,大量浆细胞的存在是病理诊断慢性子宫内膜炎的依据之一^[24-25]。在 CE 女性子宫内膜发现的微生物有粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*),大肠杆菌(*Escherichia coli*),链球菌属(*Streptococcus*),变形杆菌属(*Proteus*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、阴道加德纳菌(*Gardnerella vaginalis*)、棒状杆菌属(*Corynebacterium*)和酵母菌(yeasts),以及生殖道病原体[如支原体(*Mycoplasma*)、脲原体(*Ureaplasma*)和衣原体(*Chlamydia*)]^[26-30]。Wang 等^[31]收集健康组、慢性子宫内膜炎组和细菌性阴道病组中各 10 名女性的阴道灌洗液,并移植到经过抗生素治疗 1 周后的 SD 大鼠的阴道中,结果显示,CE 组

大鼠子宫体水肿增大并表现出多发点状炎性病变、子宫内膜增生、多核细胞增多等症状；相较于健康组和对照组，在 CE 组的子宫内膜组织中存在 TNF- α 和 CD38 表达显著增高。因此，CE 可能是由易位的阴道微生物群穿过宫颈屏障上行至子宫腔所诱发。

CE 与女性的不良生殖结局相关，据统计，不育患者中 CE 的患病率约为 45%^[32]。研究表明，CE 主要与复发着床失败和复发性流产相关^[28,33]。由于 CE 通常无明显症状且无法通过阴道超声检测到，因此对不孕女性来说，很少有人被怀疑和诊断为 CE。当前对 CE 的诊断是采用内膜活检的方法发现子宫内膜间质中浆细胞的存在，或进行单链 II 型跨膜糖蛋白分子(CD38)^[34]、跨膜硫酸乙酰肝素蛋白聚糖分子(CD138)免疫组化染色^[35]。几项研究已经证明，根据培养结果对无症状复发性植入失败(recurrent implantation failure, RIF)和复发性流产(recurrent pregnancy loss, RPL)的 CE 患者进行宫腔镜联合抗生素(环丙沙星、头孢曲松钠等)治疗，可显著改善患者的生殖预后^[28,33]。因此，对于复发着床失败和复发性流产患者，很有必要建议进行上生殖道菌群的检测并采取相应的治疗措施。

3.2 子宫内膜异位症

子宫内膜异位症是一种在宫腔外存在子宫内膜和基质组织为特征的疾病，在育龄妇女中发病率约 10%，并且近年来呈现逐渐升高的迹象^[36-37]。子宫内膜异位的症状包括痛经、盆腔痛和不孕，极大降低了患者的生活质量^[37-39]。尽管已进行了大量研究，目前有关子宫内膜异位症的起源和发病机制仍然未知。多项研究发现子宫内膜细菌的存在与子宫内膜异位症之间可能存在相关性，说明一些细菌可能是引发子宫内膜异位症的潜在因素。

Khan 等^[40]对内膜异位症患者的经血进行

了细菌培养，较健康人群获得了更多的大肠杆菌，并从经血中分离出较高水平的细菌内毒素，表明患有子宫内膜异位症女性的经血受到大肠杆菌的高度污染。另一研究发现，子宫内膜异位症妇女的子宫内膜样品中，加德纳菌(*Gardnerella*)， α -链球菌(*α -Streptococcus*)，肠球菌(*Enterococci*)和大肠杆菌(*Escherichia coli*)的菌落形成量显著高于对照组；经促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRHa)治疗的妇女在子宫内膜样品中某些细菌的菌落形成也显著高于未经治疗的妇女(对照组为加德纳菌和大肠杆菌；子宫内膜异位的妇女为加德纳菌属、肠球菌和大肠杆菌)^[16]。其他研究也得出了类似结论，与对照组相比，子宫内膜异位症患者的宫颈黏液中棒状杆菌属、肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)、假单胞菌属和链球菌属的数量均明显增多^[41]。研究推论，子宫内膜的异位播散可能由细菌造成的炎症反应引起，同时菌群造成的子宫内膜容受性受损也可用来解释异位症患者为何不孕。最近，Chen 等^[2]对生殖道微生物群的描述表明，患有和未患子宫内膜异位症的不孕症者呈现出不同的微生物群，支持子宫内膜异位症与可能损害子宫收缩的子宫内膜感染存在相关性，感染促进子宫内膜细胞的逆行播种。

3.3 女性不孕

宫内感染是一个明确的导致不孕症发生的风险因素，因为这种致病环境可能会引起子宫内膜的炎症和免疫激活，损害胚胎植入。早期研究通过对移植导管远端进行微生物培养来评估胚胎植入时的子宫内膜菌群，发现子宫内膜感染与体外受精(*in vitro fertilization*, IVF)治疗后生殖失败有关^[42-44]。从子宫内膜分离出如葡萄球菌属(*Staphylococcus*)和肠杆菌科[如大肠杆菌、克雷伯菌属(*Klebsiella*)和变形杆菌属]病

人的生殖结果始终不理想^[42];另外, Egbase 等^[43]在 1999 年进行的一项研究显示, 通过在取卵(开具预防性抗生素)和 48 h 后进行胚胎植入时对子宫内膜样本进行培养, 发现在胚胎植入时子宫内膜细菌培养阳性的患者临床妊娠率下降 18.7%, 而培养阴性的妇女或在胚胎植入使用抗生素的妇女临床妊娠率分别为 41.3%和 38.1%, 支持子宫内膜菌群存在可以影响 IVF 患者的妊娠与否。最近有研究检测了接受 IVF 的女性卵巢微生物群, 发现卵泡液并非无菌环境, 卵巢微生物群落主要由假单胞菌属和乳杆菌属构成^[44]。组间差异分析表明葡萄球菌属(*Staphylococcus*)、罗尔斯通菌属(*Ralstonia*)、加德纳菌属(*Gardnerella*)、假交替单胞菌属(*Pseudoalteromonas*)和乌鲁布鲁菌属(*Uruburuella*)与 IVF 术后妊娠失败相关^[44]。

然而, 上生殖道的菌群可能也对胚胎移植或成功的妊娠产生有益的影响。一项针对 35 名患有复发性着床失败的不孕妇女的研究, 通过对其子宫内膜液进行分析发现^[45], 子宫内膜微生物群可分为乳酸杆菌占主导地位或非乳酸杆菌占主导地位 2 种, 乳酸杆菌相对丰度的截断值大于 90%与否是预测生殖成功率的重要变量。与子宫内膜微生物群以乳酸杆菌为主导($\geq 90\%$)的受试者相比, 非乳酸杆菌占主导地位($< 90\%$)的子宫内膜微生物群与不良生殖结局(以着床率、妊娠率、持续妊娠率和流产率衡量)显著相关^[45]。这些研究暗示上生殖道菌群很有可能参与正常的生理活动, 尤其是胚胎着床和妊娠。

探讨有关子宫内膜微生物组内乳酸杆菌水平对生殖结果影响的另外一项研究发现, 经 IVF 治疗后获得妊娠女性的乳杆菌阳性率显著高于 IVF 不良结局的女性^[17];另外, 葡萄球菌科(*Staphylococcaceae*)和肠杆菌科在 2 组之间也存在显著差异, 在妊娠组中葡萄球菌科和肠

杆菌科的阳性率都显著低于非妊娠组。放线菌门(*Actinobacteria*)中的双歧杆菌科(*Bifidobacteriaceae*)、棒状杆菌科(*Corynebacteriaceae*)和微杆菌科(*Microbacteriaceae*)只在未妊娠的女性中存在, 这表明微生物的失调会给 IVF 的结局造成潜在的负面影响^[17]。因此, 子宫内膜微生物群调节可能成为不孕症的新型治疗方式^[17], 同时这些发现也进一步间接暗示子宫内膜上有可能存在诸如乳杆菌等有益于生殖的微生物的中长期定殖。

3.4 妊娠相关并发症

与非妊娠期女性一样, 妊娠期女性阴道微生物群通常以乳酸杆菌为主, 这些乳酸杆菌可能具有防止致病细菌从阴道上行至宫腔的保护作用^[46]。已有研究表明^[47], 细菌能够在足月分娩孕妇的胎盘中定殖, 研究提出了 3 种不同的细菌宫腔内定殖途径。最常见的定殖途径是自阴道上行进入子宫^[31], 或从口腔、胃肠道等其他部位易位到胎盘^[48-49], 也可能由羊水穿刺等医源性操作无意间进入宫腔。宫腔内的定殖菌群可能引起宫内感染、先兆子痫及胎儿生长受限等妊娠期并发症, 也有可能发挥妊娠维持、胎儿发育等功能性作用, 值得进一步研究。

上生殖道菌群感染所引发的母体炎症反应是妊娠并发症的重要病因。绒毛膜羊膜炎(chorioamnionitis, CAM)是一种由细菌感染引起的绒毛膜和/或羊膜炎。这种疾病与无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、脲原体属(*Ureaplasma*)等多种微生物感染有关, 严重 CAM 表现为胎盘胎儿侧菌群多样性降低, 并伴有梭杆菌属(*Fusobacterium*)、大肠杆菌、链球菌和支原体等微生物的定殖^[50]。致病微生物在胎膜中的定殖生长会产生免疫和炎症反应, 最终导致胎膜早破和早产, 并可引起新生儿败血症。CAM 最常见的传播途径为经阴道上行性感染^[51]。来自北京市 7 家三甲医院 176 例确诊为绒毛膜羊膜炎

产妇的宫腔培养结果显示^[52], 最常见的宫内感染菌群为大肠杆菌, 其次为无乳链球菌, 均为下消化道和泌尿生殖道的条件致病菌。另外, 宫颈短或者宫颈机能不全也是 CAM 发病的高危因素^[53-54], 这可能与宫颈黏液栓阻挡微生物上行的保护作用下降有关, 进一步暗示了 CAM 致病菌是由阴道逆行传播的观点。另一种可能的感染途径为口腔菌群通过血源性传播的方式易位至胎盘。妊娠期牙周病是公认的早产危险因素之一^[55], 咀嚼、刷牙和使用牙线等日常活动均可造成口腔细菌入血^[56-57]。随着测序技术的发展, 宫内感染胎盘样本中鉴定出的微生物除了泌尿生殖道的常见定殖菌以外, 还出现了以具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)为代表的牙周病致病菌^[58]。通过模拟口源性菌血症的方式对妊娠小鼠注射 *F. nucleatum* 可导致小鼠绒毛膜羊膜炎, 并造成早产和死产^[59]。在注射 6 h 后, 小鼠的每克肝脏、脾脏、胎盘中分离出的 *F. nucleatum* 数量大致相同, 随着时间推移, 肝脏、肾脏中的微生物被逐渐清除, 24 h 后可完全清除^[59]。而胎盘中的 *F. nucleatum* 数目随时间快速增殖, 在注射 48-72 h 后已扩散至胎鼠, 说明 *F. nucleatum* 存在亲胎盘定殖的倾向^[59]。由于胎盘底蜕膜静脉窦血流速度较缓慢, 妊娠期牙周病致病菌可能通过血液循环到达并滞留于胎盘, 而妊娠期母胎界面的免疫耐受状态也有助于致病菌的快速增殖, 最终诱发 CAM。

先兆子痫(pre-eclampsia, PE)是一种常见的妊娠并发症, 已被证明是一种过度炎症状态^[60-61]。Amarasekara 等^[62]用 16S rRNA 基因测序分析 PE 产妇的胎盘, 检测到了通常与胃肠道感染[蜡样芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)、埃希菌属(*Escherichia*)、李斯特菌属(*Listeria*)和沙门菌属(*Salmonella*)], 呼吸道感染[无氧芽孢杆菌属(*Anoxybacillus*)和肺炎克雷伯菌], 以及牙周感染[贪噬菌属

(*Variovorax*)、卟啉单胞菌(*Porphyromonas*)、普雷沃菌属(*Prevotella*)和小杆菌属(*Dialister*)]有关的细菌, 而健康产妇组均未检出细菌。Chen 等^[48]发现相较于血压正常的女性, PE 患者的肠道菌群发生了明显的生态失调, PE 肠道中缺失了有益菌[包括粪杆菌属(*Faecalibacterium*)和阿克曼菌属(*Akkermansia*)], 而富集了与慢性炎症和不良妊娠相关的机会性病原菌[包括梭杆菌属(*Fusobacterium*)和韦荣球菌属(*Veillonella*)]。通过粪菌移植(faecal microbiota transplantation, FMT)将小鼠的肠道菌群组成诱导为与 PE 患者相似后, 小鼠出现了血压和尿蛋白浓度显著升高, 以及胎盘结构显著改变等 PE 样表型, 证明了肠道微生态失调可以引发 PE^[48]。同时, 在 PE 患者和 PE-FMT 小鼠的胎盘中, 细菌总量及梭杆菌属占比明显升高, 表明了 PE 发生的机制可能是肠道屏障的破坏以及作为致病菌的梭杆菌属从肠道易位至胎盘, 导致了异常的免疫应答^[48]。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)是一种单层跨膜蛋白, 在免疫系统识别微生物等病原体中起关键作用。TLR 的活化会引发炎症介质如细胞因子和趋化因子的产生, 诱发炎症反应^[63]。Pax 等^[49]在足月、早产和早产并发 PE 孕妇分娩时收集唾液、龈下菌斑、血清和胎盘样本, 通过鸟枪法宏基因组测序技术发现早产并发 PE 组血清和胎盘中细菌序列最多, 而足月健康胎盘则最少, 且几种常见的牙周病病原体在早产和早产并发 PE 的胎盘样本中检出率更高。PCR 结果显示, 早产并发 PE 组胎盘 TLR 表达较足月组和早产组显著升高, 并且 TLR 的表达与细菌基因的表达存在明显的时空共现性, 说明细菌是早产并发 PE 组胎盘组织炎症的触发因素; 同时, 通过 SorceTracker 进行来源追踪分析发现, 胎盘微生物中有 70%-82%能追溯到血清菌群, 进而追溯到唾液和龈下菌群, 这表

明口腔微生物可能通过血循环到达胎盘, 触发免疫信号通路, 导致胎盘发生血管病变^[49]。早产并发 PE 组患者血液中的高水平内毒素可诱发炎症反应造成血管内皮损伤, 进一步加重高血压^[48,64], 而血压升高引起的血流动力学改变也有可能是血循环细菌负荷增加以及细菌归巢至胎盘的潜在原因, 具体机制值得后续进一步研究。

微生态变化引发母体的血管损伤, 并因此导致母体发生高血压, 最终可能会发生另一常见的妊娠并发症: 胎儿宫内生长受限(intrauterine growth retardation, IUGR)^[65]。IUGR 是导致全球新生儿死亡的常见病因, 其病理学基础为子宫-胎盘灌注不良^[66]。有研究已经阐明胎盘微生态与 IUGR 存在相关性。Hu 等^[67]收集了 20 例 IUGR 孕妇的胎盘样本, 通过 16S rRNA 基因检测胎盘细菌, 并与 20 例健康产妇进行对照; 所有胎盘样本都检测出了低丰度非致病菌, 包括变形菌门(*Proteobacteria*)、梭杆菌门(*Fusobacteria*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)和拟杆菌门(*Bacteroidetes*), 其中 IUGR 组细菌含量略高于健康组; IUGR 胎盘样本中脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*) (厌氧菌)和奈瑟菌属(*Neisseria*)检出率明显升高, 而乳杆菌属(*Lactobacillus*)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)检出率较低。奈瑟菌属可吸收宿主的铁蛋白, 影响胎盘血红蛋白水平, 形成宫腔内缺氧微环境, 诱发缺氧相关 IUGR 和显著的胎盘内菌群变化。这些菌群的改变可作为 IUGR 的标志物以协助诊断, 清除奈瑟菌和恢复胎盘微生态可能是未来有潜力的 IUGR 治疗方式。研究者将胎盘菌群检测结果与人类微生物组计划中的口腔、阴道和肠道菌群的 90 个源数据比对分析后发现, 相较于阴道和肠道微生物, 胎盘微生物组与口腔微生物组存在更高的相似性^[67]。同时, 研究者也使用 SorceTracker 对胎盘微生物进行

了来源分析, 结果显示相比于肠道和阴道微生物, 口腔微生物对胎盘微生物变化的影响更大, 支持胎盘微生物源自口腔微生物的假说^[67]。另外, 目前关于胎盘微生物源自口腔菌群的学说仍存在样品污染的争议, 需要通过采取大样本研究和设计更加精细的实验排除可能的污染等措施进行进一步的证实。同时, 目前仍缺乏上生殖道菌群对诸如子痫前期、胎儿生长受限等妊娠期产科并发症发生发展的机制研究, 值得进一步深入地探讨。

4 结论

在体内, 微生物种群能够与人类(即宿主)形成共生关系。微生物通过宿主获得稳定的营养供应, 同时微生物对一些生理过程(如屏障稳态)发挥重要贡献, 提供用以抵抗病原菌定殖的微生态屏障^[68]。近年来, 微生物对人类生殖健康的影响越来越受到关注, 尤其是人体上生殖道微生物菌落对女性生殖健康的作用日益清晰。研究包括子宫内膜菌群在内的上生殖道菌群的组成, 将上生殖道菌群失调作为女性生殖系统疾病可能的新病因, 已经逐渐成为妇产领域内新兴的研究热点。相信在不久的将来, 通过深入解析患者子宫等上生殖道微生物菌群, 建立与疾病的关联, 明确致病机理, 并形成调节菌群微生态的新型临床治疗手段, 能够极大提高女性生殖健康水平, 促进人类可持续性发展。

REFERENCES

- [1] den HOLLANDER WJ, SCHALEKAMP-TIMMERMANS S, HOLSTER IL, JADDOE VW, HOFMAN A, MOLL HA, PEREZ-PEREZ GI, BLASER MJ, STEEGERS EAP, KUIPERS EJ. *Helicobacter pylori* colonization and pregnancies complicated by preeclampsia, spontaneous prematurity, and small for gestational age birth[J]. *Helicobacter*, 2017, 22(2): e12364.

- [2] CHEN C, SONG XL, WEI WX, ZHONG HZ, DAI JJ, LAN Z, LI F, YU XL, FENG Q, WANG ZR, XIE HL, CHEN XM, ZENG CW, WEN B, ZENG LP, DU H, TANG HR, XU CL, XIA Y, XIA HH, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases[J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 875.
- [3] HARMANLI OH, CHENG GY, NYIRJESY P, CHATWANI A, GAUGHAN JP. Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis[J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2000, 95(5): 710-712.
- [4] BOSKEY ER, CONE RA, WHALEY KJ, MOENCH TR. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source[J]. *Human Reproduction*, 2001, 16(9): 1809-1813.
- [5] VORAVUTHIKUNCHAI SP, BILASOI S, SUPAMALA O. Antagonistic activity against pathogenic bacteria by human vaginal lactobacilli[J]. *Anaerobe*, 2006, 12(5/6): 221-226.
- [6] RAVEL J, GAJER P, ABDO Z, SCHNEIDER GM, KOENIG SSK, McCULLE SL, KARLEBACH S, GORLE R, RUSSELL J, TACKET CO, BROTMAN RM, DAVIS CC, AULT K, PERALTA L, FORNEY LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(Suppl 1): 4680-4687.
- [7] MEHTA SD, ZULAIKA G, OTIENO FO, NYOTHACH E, AGINGU W, BHAUMIK R, GREEN SJ, van EIJK AM, KWARO D, PHILLIPS-HOWARD PA. High prevalence of *Lactobacillus crispatus* dominated vaginal microbiome among Kenyan secondary school girls: negative effects of poor quality menstrual hygiene management and sexual activity[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 716537.
- [8] TABATABAEI N, EREN AM, BARREIRO LB, YOTOVA V, DUMAINE A, ALLARD C, FRASER WD. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study[J]. *Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2019, 126(3): 349-358.
- [9] TISSIER H. Recherches sur la flore intestinale des nourrissons (état normal et pathologique)[D]. Paris: Master's Thesis of Georges Carré et C. Naud, 1900.
- [10] ZERVOMANOLAKIS I, OTT HW, HADZIOMEROVIC D, MATTLE V, SEEBER BE, VIRGOLINI I, HEUTE D, KISSLER S, LEYENDECKER G, WILDT L. Physiology of upward transport in the human female genital tract[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007, 1101: 1-20.
- [11] ZHU L, LI YP, XU AZ. Influence of controlled ovarian hyperstimulation on uterine peristalsis in infertile women[J]. *Human Reproduction*, 2012, 27(9): 2684-2689.
- [12] HANSEN LK, BECHER N, BASTHOLM S, GLAVIND J, RAMSING M, KIM CJ, ROMERO R, JENSEN JS, ULDBJERG N. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy[J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2014, 93(1): 102-108.
- [13] SHEN LP, WANG WW, HOU WW, JIANG CF, YUAN Y, HU LQ, SHANG AQ. The function and mechanism of action of uterine microecology in pregnancy immunity and its complications[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 12: 1025714.
- [14] PEREIRA N, HUTCHINSON AP, LEKOVICH JP, HOBEIKA E, ELIAS RT. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures prior to and during the utilization of assisted reproductive technologies: a systematic review[J]. *Journal of Pathogens*, 2016, 2016: 4698314.
- [15] SPARKS RA, PURRIER BG, WATT PJ, ELSTEIN M. Bacteriological colonisation of uterine cavity: role of tailed intrauterine contraceptive device[J]. *British Medical Journal*, 1981, 282(6271): 1189-1191.
- [16] KHAN KN, FUJISHITA A, KITAJIMA M, HIRAKI K, NAKASHIMA M, MASUZAKI H. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis[J]. *Human Reproduction*, 2014, 29(11): 2446-2456.
- [17] CARIATI F, CAROTENUTO C, BAGNULO F, PACELLA D, MARRONE V, PAOLILLO R, CATANIA MR, DI GIROLAMO R, CONFORTI A, STRINA I, ALVIGGI C. Endometrial microbiota profile in *in-vitro* fertilization (IVF) patients by culturomics-based analysis[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1204729.
- [18] SOLDEN L, LLOYD K, WRIGHTON K. The bright side of microbial dark matter: lessons learned from the uncultivated majority[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2016, 31: 217-226.
- [19] WIRA CR, RODRIGUEZ-GARCIA M, PATEL MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract[J]. *Nature Reviews*

- Immunology, 2015, 15(4): 217-230.
- [20] AZKARGORTA M, BREGÓN-VILLAHOZ M, ESCOBES I, IBÁÑEZ-PÉREZ J, ILOORO I, IGLESIAS M, DIEZ-ZAPIRAIN M, RABANAL A, PRIETO B, MORAGUES MD, MATORRAS R, ELORTZA F. In-depth proteomics and natural peptidomics analyses reveal antibacterial peptides in human endometrial fluid[J]. *Journal of Proteomics*, 2020, 216: 103652.
- [21] YARBROUGH VL, WINKLE S, HERBST-KRALOVETZ MM. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications[J]. *Human Reproduction Update*, 2015, 21(3): 353-377.
- [22] HOOPER LV, MACPHERSON AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2010, 10(3): 159-169.
- [23] WIRA CR, FAHEY JV, SENTMAN CL, PIOLI PA, SHEN L. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions[J]. *Immunological Reviews*, 2005, 206: 306-335.
- [24] MARGULIES SL, DHINGRA I, FLORES V, HECHT JL, FADARE O, PAL L, PARKASH V. The diagnostic criteria for chronic endometritis: a survey of pathologists[J]. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2021, 40(6): 556-562.
- [25] LA MARCA A, GAIA G, MIGNINI RENZINI M, ALBONI C, MASTELLARI E. Hysteroscopic findings in chronic endometritis[J]. *Minerva Obstetrics and Gynecology*, 2021, 73(6): 790-805.
- [26] KAPETANIOS V, LAMPRAKI M, GEORGOULIAS G, KASDAGLIS S, KLIAFAS S, GKAVRA N, XOUNTASI M, TSILIVAKOS V, LEVENTOPOULOS M. Correlation between hysteroscopic features and specific microbial species in women with chronic endometritis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e30259.
- [27] CICINELLI E, de ZIEGLER D, NICOLETTI R, TINELLI R, SALIANI N, RESTA L, BELLAVIA M, de VITO D. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis[J]. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 2009, 68(2): 108-115.
- [28] CICINELLI E, MATTEO M, TINELLI R, PINTO V, MARINACCIO M, INDRACCOLO U, de ZIEGLER D, RESTA L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment[J]. *Reproductive Sciences*, 2014, 21(5): 640-647.
- [29] CICINELLI E, de ZIEGLER D, NICOLETTI R, COLAFIGLIO G, SALIANI N, RESTA L, RIZZI D, de VITO D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies[J]. *Fertility and Sterility*, 2008, 89(3): 677-684.
- [30] KITAYA K, MATSUBAYASHI H, TAKAYA Y, NISHIYAMA R, YAMAGUCHI K, TAKEUCHI T, ISHIKAWA T. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2017, 78(5): e12719.
- [31] WANG JF, LI ZZ, MA XL, DU LF, JIA Z, CUI X, YU LQ, YANG J, XIAO LW, ZHANG B, FAN HM, ZHAO FQ. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 4191.
- [32] KUSHNIR VA, SOLOUKI S, SARIG-METH T, VEGA MG, ALBERTINI DF, DARMON SK, DELIGDISCH L, BARAD DH, GLEICHER N. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2016, 75(6): 672-677.
- [33] CICINELLI E, MATTEO M, TINELLI R, LEPERA A, ALFONSO R, INDRACCOLO U, MARROCCHIELLA S, GRECO P, RESTA L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy[J]. *Human Reproduction*, 2015, 30(2): 323-330.
- [34] YANG R, DU XG, WANG Y, SONG XL, YANG Y, QIAO J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients[J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2014, 289(6): 1363-1369.
- [35] BAYER-GARNER IB, KOROURIAN S. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1[J]. *Modern Pathology*, 2001, 14(9): 877-879.
- [36] ZONDERVAN KT, BECKER CM, KOGA K, MISSMER SA, TAYLOR RN, VIGANÒ P. Endometriosis[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018, 4(1): 9.
- [37] BUCK LOUIS GM, HEDIGER ML, PETERSON CM, CROUGHAN M, SUNDARAM R, STANFORD J,

- CHEN Z, FUJIMOTO VY, VARNER MW, TRUMBLE A, GIUDICE LC, STUDY WORKING GROUP ENDO. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study[J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 96(2): 360-365.
- [38] LEONE ROBERTI MAGGIORE U, CHIAPPA V, CECCARONI M, ROVIGLIONE G, SAVELLI L, FERRERO S, RASPAGLIESI F, SPANÒ BASCIO L. Epidemiology of infertility in women with endometriosis[J]. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2024, 92: 102454.
- [39] ZONDERVAN KT, CARDON LR, KENNEDY SH. What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis[J]. *Human Reproduction*, 2002, 17(6): 1415-1423.
- [40] KHAN KN, KITAJIMA M, HIRAKI K, YAMAGUCHI N, KATAMINE S, MATSUYAMA T, NAKASHIMA M, FUJISHITA A, ISHIMARU T, MASUZAKI H. *Escherichia coli* contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis[J]. *Fertility and Sterility*, 2010, 94(7): 2860-2863.e1-3.
- [41] AKIYAMA K, NISHIOKA K, KHAN KN, TANAKA Y, MORI T, NAKAYA T, KITAWAKI J. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2019, 82(2): e13147.
- [42] SELMAN H, MARIANI M, BARNOCCHI N, MENCACCI A, BISTONI F, ARENA S, PIZZASEGALE S, BRUSCO GF, ANGELINI A. Examination of bacterial contamination at the time of embryo transfer, and its impact on the IVF/pregnancy outcome[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2007, 24(9): 395-399.
- [43] EGBASE PE, UDO EE, AL-SHARHAN M, GRUDZINSKAS JG. Prophylactic antibiotics and endocervical microbial inoculation of the endometrium at embryo transfer[J]. *Lancet*, 1999, 354(9179): 651-652.
- [44] WEI WT, ZHOU YZ, ZUO HY, LI M, PAN ZY, LIU B, WANG L, TAN YF, YANG RF, SHANG W, BI YJ, WANG WZ. Characterization of the follicular fluid microbiota based on culturomics and sequencing analysis[J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2023. DOI: 10.1099/jmm.0.001741.
- [45] MORENO I, CODOÑER FM, VILELLA F, VALBUENA D, MARTINEZ-BLANCH JF, JIMENEZ-ALMAZÁN J, ALONSO R, ALAMÁ P, REMOHÍ J, PELLICER A, RAMON D, SIMON C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016, 215(6): 684-703.
- [46] ROMERO R, HASSAN SS, GAJER P, TARCA AL, FADROSH DW, NIKITA L, GALUPPI M, LAMONT RF, CHAEMSAITHONG P, MIRANDA J, CHAIWORAPONGSA T, RAVEL J. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women[J]. *Microbiome*, 2014, 2(1): 4.
- [47] ONDERDONK AB, HECHT JL, McELRATH TF, DELANEY ML, ALLRED EN, LEVITON A, STUDY INVESTIGATORS ELGAN. Colonization of second-trimester placenta parenchyma[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008, 199(1): 52.e1-52.52.e10.
- [48] CHEN X, LI P, LIU M, ZHENG HM, HE Y, CHEN MX, TANG WL, YUE XJ, HUANG YX, ZHUANG LL, WANG ZJ, ZHONG M, KE GB, HU HY, FENG YL, CHEN Y, YU YH, ZHOU HW, HUANG LP. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation[J]. *Gut*, 2020, 69(3): 513-522.
- [49] PAX K, BUDUNELI N, ALAN M, MERIC P, GURLEK O, DABDOUB SM, KUMAR PS. Placental TLR recognition of salivary and subgingival microbiota is associated with pregnancy complications[J]. *Microbiome*, 2024, 12(1): 64.
- [50] PRINCE AL, MA J, KANNAN PS, ALVAREZ M, GISSLEN T, HARRIS RA, SWEENEY EL, KNOX CL, LAMBERS DS, JOBE AH, CHOUGNET CA, KALLAPUR SG, AAGAARD KM. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016, 214(5): 627.e1-627.e16.
- [51] ROMERO R, GÓMEZ R, CHAIWORAPONGSA T, CONOSCENTI G, KIM JC, KIM YM. The role of infection in preterm labour and delivery[J]. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2001, 15: 41-56.
- [52] 孙瑜, 陈倩, 边旭明, 王欣, 杨孜, 高志英, 赵耘, 蔺莉. 北京市七家三级甲等医院宫内感染病例分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2009, 12(5): 342-345.
- SUN Y, CHEN Q, BIAN XM, WANG X, YANG Z, GAO ZY, ZHAO Y, LIN L. Intrauterine infection and the perinatal outcomes in seven tertiary hospitals in Beijing[J]. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2009,

- 12(5): 342-345 (in Chinese).
- [53] GOMEZ R, ROMERO R, NIEN JK, CHAIWORAPONGSA T, MEDINA L, KIM YM, YOON BH, CARSTENS M, ESPINOZA J, IAMS JD, GONZALEZ R. A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005, 192(3): 678-689.
- [54] KIM YM, PARK KH, PARK H, YOO HN, KOOK SY, JEON SJ. Complement C3a, but not C5a, levels in amniotic fluid are associated with intra-amniotic infection and/or inflammation and preterm delivery in women with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 25 mm)[J]. *Journal of Korean Medical Science*, 2018, 33(35): e220.
- [55] OFFENBACHER S, KATZ V, FERTIK G, COLLINS J, BOYD D, MAYNOR G, McKAIG R, BECK J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight[J]. *Journal of Periodontology*, 1996, 67(Suppl 10S): 1103-1113.
- [56] LOCKHART PB, BRENNAN MT, SASSER HC, FOX PC, PASTER BJ, BAHRANI-MOUGEOT FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction[J]. *Circulation*, 2008, 117(24): 3118-3125.
- [57] CRASTA K, DALY CG, MITCHELL D, CURTIS B, STEWART D, HEITZ-MAYFIELD LJA. Bacteraemia due to dental flossing[J]. *Journal of Clinical Periodontology*, 2009, 36(4): 323-332.
- [58] HAN YW, SHEN T, CHUNG P, BUHIMSCHI IA, BUHIMSCHI CS. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009, 47(1): 38-47.
- [59] HAN YW, REDLINE RW, LI M, YIN LH, HILL GB, McCORMICK TS. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth[J]. *Infection and Immunity*, 2004, 72(4): 2272-2279.
- [60] KALINDERIS M, PAPANIKOLAOU A, KALINDERI K, VYZANTIADIS TA, IOAKIMIDOU A, TARLATZIS BC. Serum levels of leptin and IP-10 in preeclampsia compared to controls[J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2015, 292(2): 343-347.
- [61] KALINDERIS M, PAPANIKOLAOU A, KALINDERI K, IOANNIDOU E, GIANNOULIS C, KARAGIANNIS V, TARLATZIS BC. Elevated serum levels of interleukin-6, interleukin-1 β and human chorionic gonadotropin in pre-eclampsia[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2011, 66(6): 468-475.
- [62] AMARASEKARA R, JAYASEKARA RW, SENANAYAKE H, DISSANAYAKE VHW. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia[J]. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2015, 41(5): 662-669.
- [63] EL-ZAYAT SR, SIBAI H, MANNAA FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview[J]. *Bulletin of the National Research Centre*, 2019. DOI: 10.1186/s42269-019-0227-2.
- [64] MANNER IW, BAEKKEN M, KVALE D, OEKTEDALEN O, PEDERSEN M, NIELSEN SD, NOWAK P, OS I, TRØSEID M. Markers of microbial translocation predict hypertension in HIV-infected individuals[J]. *HIV Medicine*, 2013, 14(6): 354-361.
- [65] ROBERTS DJ, POST MD. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2008, 61(12): 1254-1260.
- [66] American College of Obstetricians, Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics Sfm-FMPC. Fetal growth restriction: ACOG practice bulletin, number 227[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2021, 137(2): e16-e28.
- [67] HU JZ, BENNY P, WANG M, MA YL, LAMBERTINI L, PETER I, XU YJ, LEE MJ. Intrauterine growth restriction is associated with unique features of the reproductive microbiome[J]. *Reproductive Sciences*, 2021, 28(3): 828-837.
- [68] OU JY, GUAN XX, WANG JL, WANG TJ, ZHANG B, LI R, XU HJ, HU XY, GUO XK. Epithelial NELL guards intestinal barrier function to ameliorate colitis by maintaining junctional integrity[J]. *Mucosal Immunology*, 2022, 15(2): 279-288.