

生殖道微生物与生殖健康

张笑, 郭丰*

南通大学附属医院生殖医学中心, 江苏 南通 226001

张笑, 郭丰. 生殖道微生物与生殖健康[J]. 微生物学通报, 2022, 49(2): 713-723

Zhang Xiao, Guo Feng. Reproductive tract microorganisms and reproductive health[J]. Microbiology China, 2022, 49(2): 713-723

摘要: 人类生殖道有多种微生物定殖, 它们构成生殖道正常微生物菌群。乳酸杆菌是健康人群生殖道中最主要的微生物, 具有维持生殖道生态平衡和防止病原体入侵的功能。微生态环境遭到破坏会导致各种感染, 如细菌性阴道病、性传播感染、不良妊娠结局、不孕不育和肿瘤等。对生殖道炎症的治疗除常规的抗菌治疗外, 益生菌在恢复菌群结构和维系生殖健康方面发挥着重要作用, 本文就生殖道微生态与男女生殖健康相关性的最新进展进行综述。

关键词: 微生物; 生殖道; 生殖健康; 不孕不育

Reproductive tract microorganisms and reproductive health

ZHANG Xiao, GUO Feng*

Center of Reproductive Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

Abstract: A variety of microorganisms constitute the normal microbiota in human reproductive tract. Lactobacillus is predominant among the microorganisms in reproductive tract of healthy people as it maintains the ecological balance of reproductive tract and prevents the invasion of pathogens. Disruption of the micro-ecological environment can lead to various diseases such as bacterial vaginosis, sexually transmitted infection, adverse pregnancy outcome, infertility and tumor. In addition to conventional antimicrobial therapy, probiotics play an important role in restoring community structure and maintaining reproductive health in response to reproductive tract inflammation. This article reviewed the research progress on the correlation between reproductive tract microecology and reproductive health in men and women.

Keywords: microorganisms; reproductive tract; reproductive health; infertility

基金项目: 南通市民生科技创新和示范推广项目(MS32017002)

Supported by: Technology Innovation and Demonstration Promotion of People's Livelihood in Nantong City (MS32017002)

*Corresponding author: E-mail: fguo@ntu.edu.cn

Received: 2021-06-13; Accepted: 2021-08-26; Published online: 2021-11-01

人类的生存环境中充满了微生物,它们是与人类共生的生命体,人体中的微生物是以万亿数量级计算的,约占体重的 1%–3%^[1]。这些微生物与人类共生,但人们却对其知之甚少而人体微生物菌群却在个体的健康状况中发挥重要作用。近年来,人类微生物特征及其与疾病的关系得到了深入研究。在高通量 DNA 测序出现前,机体微生物的鉴定以培养为基础^[2],但以培养方式只能检测到一小部分微生物(主要是需氧菌),并不能真正代表临床相关菌谱。随着分子生物学技术的发展,大规模的细菌检测由先进的 DNA 测序技术完成^[3]。寄生在人体上的微生物除细菌外,还包括病毒、真菌、古细菌和原生动物。微生物对人类生存有重要的积极意义。宿主-微生物的关系可分为共栖(一个物种受益,另一个物种不受影响)、互惠(对 2 个物种都有利)或寄生(一个物种受益,另一个物种受损),因此需要研究微生物菌群、人体和疾病这三者的关系。

目前对微生物研究的主流方向是人类胃肠道菌群与健康的关系,例如肠道菌群失调引起炎症性肠病、溃疡性结肠炎等。然而生殖道微生物对生殖健康的影响及相关机制研究处于初级阶段,存在很大的研究空间。本文就人类生殖道微生态系统及其与男女性生殖健康相关性的最新进展进行综述。

1 生殖道微生物的介绍

人体微生物分为八大类:细菌、病毒、真菌、放线菌、立克次氏体、支原体、衣原体和螺旋体,其中细菌是主要的微生物^[4]。研究表明,人体生殖道微生物可分为 200 多个门,最主要的是厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门^[5]。乳酸杆菌是生殖道中最具代表性的属。图 1、图 2 分别展示了女性生殖道不同部位主要微生物的组

成和男性精液主要微生物的种类。

1.1 女性正常生殖道微生物

女性生殖道是开放的腔道,寄居着大量不同种类的微生物,是人体微生物的主要分布区之一(图 1)^[6],与女性生殖健康关系密切。女性生殖道中存在许多微生物菌群,包括细菌、病毒和真菌,它们与人体互利共生。进一步研究发现,生殖道不同部位 pH 值及微生物的组成不同,育龄妇女的阴道、宫颈管、宫腔及输卵管 pH 值分别在 4.30、7.00、7.10、7.49 左右^[7]。受激素水平、行为习惯、种族基因和环境的影响,女性一生中生殖道微生物构成不断变化,其中受激素水平的影响最大^[8]。幼儿期以大肠杆菌和厌氧菌为主导,青春期乳酸杆菌开始定殖,绝经期后以厌氧菌和支原体为主^[7]。乳酸杆菌是健康育龄妇女生殖道的主要菌群^[9],通过分解阴道黏膜中糖原产生乳酸和过氧化氢来维持阴道的酸性环境,阴道低 pH 环境可以抑制厌氧菌、条件致病菌等侵入和繁殖,通过与致病菌竞争养分抑制病原菌的生长^[10]。乳酸杆菌在阴道定殖还可形成阴道黏膜表面生物膜抑制病菌黏附,是生殖道的天然屏障。微生态失调可导致条件致病菌的过度生长,威胁宿主的健康和生命^[11]。

宫颈菌群的研究目前较少,其与阴道微生物菌群非常相似,主要是乳酸杆菌和加德纳菌,但宫颈具有更多种类的病毒和细菌^[12]。宫颈是“无菌”子宫腔和阴道微生态的通道与屏障,宫颈管黏液栓不仅保护宫腔不受阴道病原菌侵袭,而且具有抗菌和细胞毒活性。宫颈微生物还可能与分娩发动相关,有关宫颈微生物与宫颈软化和成熟的关系仍需进一步研究^[13]。

子宫腔是否存在微生物争议较大,长期以来人们普遍认为子宫腔是无菌环境。随着微生物研究技术的发展,这一观点受到挑战。尽管目前对子宫腔微生态的研究很少,但已经有证据显示子

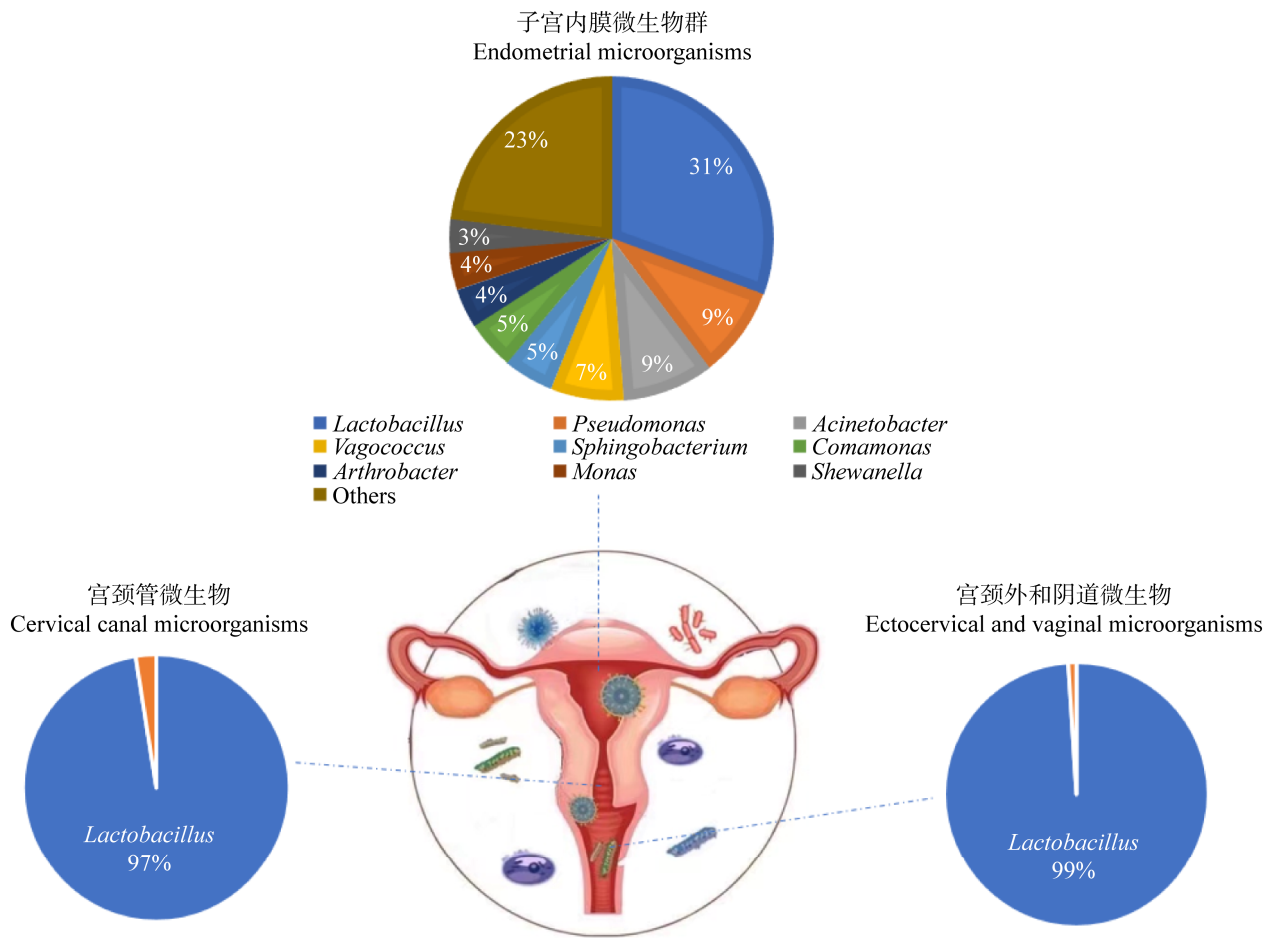


图1 女性生殖道各部位主要微生物种类^[6]

Figure 1 Main types of microorganisms in various parts of the female reproductive tract^[6].

宫腔不但有微生物存在,而且宫腔微生物对生殖健康具有重要意义^[14]。目前认为宫腔微生物来源可能有以下途径:(1)子宫的血源性扩散,细菌通过口腔或肠道途径传播;(2)通过宫颈上行;(3)其他途径传播,如经输卵管逆行传播等。宫内节育器的放置、取出过程也增加了细菌上行的可能。还有一种影响宫腔微生物菌群的途径:精液微生物菌群,下生殖道的微生物由精子携带进入子宫腔^[15]。

1.2 男性正常生殖道微生物

男性正常生殖道也存在着多种复杂的微生物,外生殖器和精液中的微生物种类不完全相

同,男性内生殖器不同解剖区域的微生物采集比较困难且污染风险大。目前精液微生物菌群被视为男性生殖系统各部位微生物的总和。精液中的微生物主要有葡萄球菌、链球菌、肠杆菌、肠球菌和乳酸杆菌等几十个菌群,正常情况下以乳酸杆菌为主(图2)^[16]。外生殖器冠状沟部位易于采样,主要为紫单胞菌和普雷沃氏菌,说明男性生殖道不同解剖部位具有独特的微生物菌群。

2 生殖道微生物的影响因素

女性生殖道微生态复杂多变,受种族、基因、环境等多种因素影响。研究显示,与白人

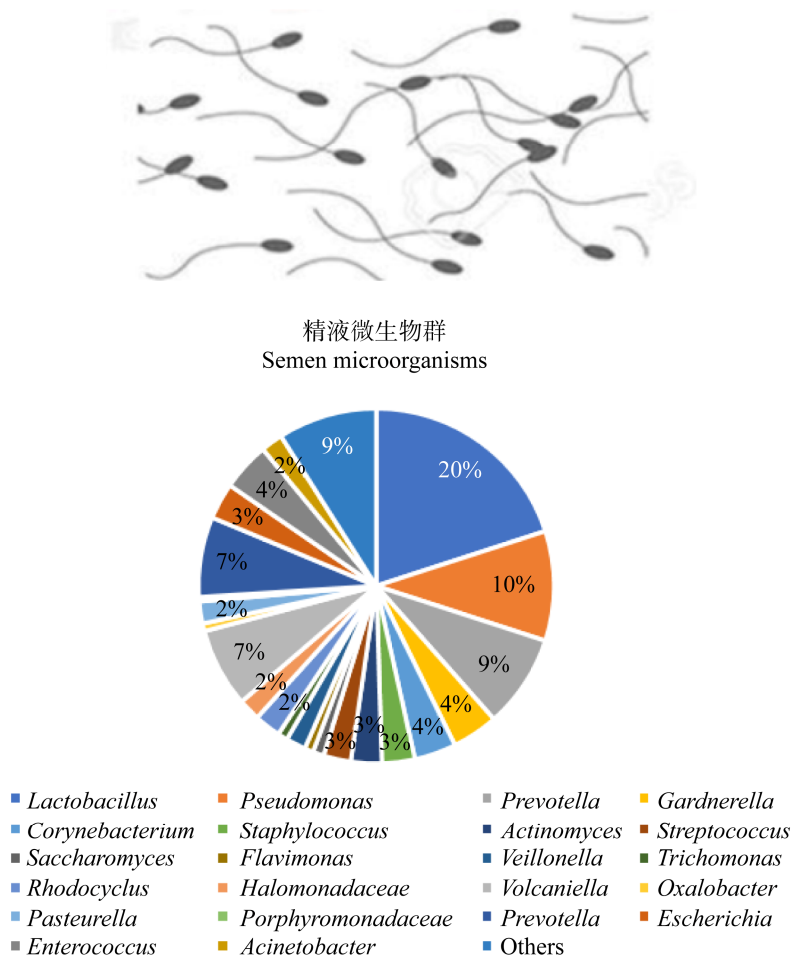


图2 精液主要微生物组成^[16]

Figure 2 Main microbial composition of semen^[16].

女性相比，黑人女性更易患细菌性阴道病 (bacterial vaginosis, BV)，可能与黑人女性促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)相关基因突变增加有关^[17]。性激素的变化也是一个重要的影响因素，青春期乳酸杆菌丰度随雌激素水平升高而增加，绝经后乳酸杆菌又随着雌激素水平下降而减少^[18]，从而发生阴道炎、阴道干燥等绝经期症状。研究发现，IL-8、IL-6 等细胞因子可刺激正常菌群生长，抑制金黄色葡萄球菌繁殖^[19]。对来自撒哈拉以南非洲人群阴道样本的研究发现，非乳酸杆菌优势微生物菌群与阴道炎性细胞因子和

趋化因子的增加相关，因为促炎因子和趋化因子增加了致病微生物的多样性^[20]。此外，性生活、避孕方式、抗菌药物的使用等也是影响生殖道菌群的重要因素，这些因素相互制约、相互调节^[21]。因此，生殖道菌群是一个复杂多变、动态平衡的生态系统。

3 生殖道微生物与疾病

3.1 生殖道微生物与感染

阴道微生态环境紊乱引起生殖道感染，如慢性盆腔炎、宫颈炎、子宫内膜炎、输卵管堵塞等，进而导致不孕^[22]。BV 是育龄妇女最常见的

阴道病变,患者的阴道微生物菌群从乳酸杆菌占优势转变为高度复杂的多菌群落,包括加德纳菌和厌氧菌混合感染,产生多种生物胺及短链脂肪酸,临床表现为阴道分泌物增多、白带有鱼腥臭味和外阴瘙痒灼热^[23],但是约 50%的患者无临床症状而不能得到及时诊治,这类患者的阴道菌群对不孕不育治疗的影响有待研究^[24]。阴道微生物菌群失衡还可能加剧女性对性传播疾病如艾滋病毒的易感性^[25]。男性生殖道感染发生率高,研究发现约 1/3 的男性患有生殖道炎症^[26],病原体主要为大肠埃希菌、淋病奈瑟菌和沙眼衣原体等。病原体通过性途径传播或生殖器官血源播散感染睾丸、附睾和前列腺^[27]。慢性前列腺炎患者的精液中乳酸杆菌数量减少,菌群多样性增加^[28]。生殖道炎症对精子发生和男性生育力产生负面影响,细菌性精子症可通过影响精子发生、损伤精子功能和阻塞输精管等影响男性生育力^[27]。

3.2 生殖道微生物与不孕不育

不孕症定义是育龄夫妇有正常性生活,未采取避孕措施一年未受孕^[29]。与健康妇女相比,不孕妇女无症状 BV 患病率较高,生殖道与 BV 相关菌群更丰富^[30]。生殖道微生物影响自然受孕,同样对辅助生殖技术产生影响。2019 年 Koedooder 等^[31]对阴道微生物菌群能否作为体外受精妊娠结局的预测因素的前瞻性研究发现,192 例阴道样本中乳酸杆菌含量低的患者,新鲜胚胎移植后种植率较低,以“不良阴道微生物组”(乳酸杆菌<20%,耶氏乳杆菌>35%,变形菌>28%)作为妊娠失败预测指标,结果 34 例女性中 32 例准确地预测到种植失败,预测准确率为 94%。2019 年 Kitaya 等对反复种植失败(recurrent implantation failure, RIF)和首次体外受精-胚胎移植成功妇女(对照组)的阴道微生物菌群研究发现,在 RIF 患者子宫内膜样本中,1/4 样本检

测到了伯克霍尔德菌,而对照组样本均未检测到该菌^[32]。2020 年陈晓燕等研究第一次行冻融胚胎移植患者的阴道菌群时发现,妊娠失败组较妊娠成功组的阴道微生态菌群多样性明显增加,阴道微生物中乳酸杆菌属丰度明显降低,加德纳菌属等相对丰度增加^[33],说明除了胚胎质量、内膜厚度、移植时间窗等影响胚胎移植临床结局外^[34],生殖道微生物菌群与胚胎成功植入也密切相关。生殖道菌群失调和生殖道感染也与男性不育有关,不育症男性精液中乳酸杆菌减少,变形杆菌增加^[16]。乳酸杆菌不仅是维持精液质量的益生菌,而且有助于对抗普氏菌和假单胞菌的负面影响^[35]。生殖道支原体感染可直接或间接损害精子和生精细胞,减少前向运动精子数量,增加精子畸形率^[36]。人类精子还可作为感染的载体,与肺炎克雷伯菌和无乳链球菌产生强烈的相互作用,这种相互作用可以通过增加坏死细胞的数量并诱导凋亡来影响男性的生育能力^[37]。

3.3 生殖道微生物与不良妊娠结局

女性下生殖道复杂微生物群落对健康至关重要。妊娠期阴道微生态和激素水平与非孕期有明显差别^[38]。妊娠早期乳酸杆菌数量增加,其他厌氧菌如加德纳菌等减少,若此时乳酸杆菌减少就可能发生流产^[39];在妊娠晚期阴道微生物菌群逐渐稳定,但与正常育龄妇女相比,微生物菌群多样性降低。研究发现胎膜早破与阴道微生物菌群高度多样性有关^[40],说明在整个妊娠期间维持稳定健康的阴道微生物菌群对良好的妊娠结局至关重要。母体生殖道微生物与新生儿健康也息息相关,如阴道加德纳菌可促进 B 组链球菌阴道定殖,上行至宫腔导致围生期 B 组链球菌感染^[41],增加了早产和新生儿感染风险^[42]。男性生殖道微生态紊乱也与不良妊娠结局有关。在无保护的性行为中,男

性生殖道微生物会对女性产生影响。Wittemer 等对 951 对接受体外受精夫妇的宫颈管、阴道和精液微生物分析发现, 阴道和精液细菌培养均阳性的夫妇的自然流产率明显高于仅阴道细菌培养阳性的夫妇^[43]。Kjaergaard 等调查了 11 对胎膜早破早产组夫妇和 18 对足月产组夫妇, 胎膜早破组中 3 位男性患有脓精症, 对照组中未发现异常^[44], 说明男性生殖道微生物不仅影响自身生殖健康, 而且对妻子甚至子代的健康都有影响。因此, 保持孕期男女生殖道健康微生态环境, 对预防围产期母婴并发症具有重要意义。

3.4 生殖道微生物与肿瘤

女性生殖道菌群紊乱, 乳酸杆菌减少, 加德纳菌比例增高, HPV 感染风险增加^[45], 研究发现 HPV 感染者阴道微生物多样性增加, 厌氧菌的检出率是正常阴道菌群的 10 倍, 以普雷沃氏菌为主。HPV 感染改变黏膜的新陈代谢或宿主免疫, 导致阴道微生物群落结构发生变化, 阴道微生态失衡加剧阴道感染。阴道微生态失调结合致癌性 HPV 感染可能是宫颈肿瘤的危险因素, 阴道加德纳菌和链球菌等大量繁殖, 产生的许多有害代谢产物又促进了宫颈癌的发展^[46]。生殖道感染尤其是支原体、沙眼衣原体、葡萄球菌等都是引起盆腔炎的主要病原体^[47]。盆腔炎性疾病可增加卵巢肿瘤的发病风险^[48]。Nené 等发现卵巢癌患者阴道微生物菌群中乳酸杆菌占比低于 50% 的发生率明显高于年龄匹配的对照组^[49]。中老年或高血压患者中, 盆腔炎会增加子宫内膜癌发病风险^[50]。2016 年的一项研究发现, 阿托波氏杆菌、单胞菌和阴道毛滴虫及异常的阴道酸碱度(pH>4.5)与子宫内膜癌关系密切^[51]。男性生殖道菌群紊乱, 葡萄球菌丰度增加、乳酸杆菌丰度减少与前列腺癌的风险增加有关^[52]。

4 生殖道微生物的鉴定

几十年来, 光学显微镜一直是微生物(病毒除外)鉴定的重要仪器, 可以根据革兰氏染色和细菌特征对细菌进行鉴定和分类。直到现在, 在怀疑细菌性阴道病的情况下, 显微镜对于线索细胞的检测及 Nugent 评分仍然具有重要作用^[53]。随着检验技术的进步, PCR 和培养技术应运而生。培养法准确性高, 但是耗时长且只有小部分微生物物种在实验室中被成功培养^[54]。近年来, 测序技术使微生物的组成和功能分析发生了革命性的变化。16S rRNA 基因测序技术具有无需培养、快速、敏感性高等优点, 但这种技术受高成本的限制, 获得的细菌多样性不够, 只能鉴定属水平的细菌, 对种水平细菌的鉴定仍然不够完善, 因此, 这种方法通常只用于分析较小的样本量^[55]。然而宏基因组测序分析的是细菌的全基因组, 无需培养且不需要进行 PCR 扩增, 不仅能获得数量更多的细菌信息, 鉴定水平还可达菌种甚至菌株^[56], 弥补了 16S rRNA 基因测序的不足, 可以极大地扩展对健康和疾病中生殖道微生物多样性的理解。

5 生殖道微生物与治疗

富含乳酸杆菌是生殖道微生物菌群健康的重要标志。生殖道微生物菌群失衡, 有益的乳酸杆菌数量减少会引发一系列疾病。益生菌可以促进乳酸杆菌定殖、改善阴道 pH 值、优化阴道微生物菌群的防御特性, 从而改善生殖健康^[57]。Jamilian 等^[58]的一项随机对照研究发现多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者同时服用益生菌和硒 12 周对心理健康参数、血清总睾酮、多毛症、高敏 C 反应蛋白、总抗氧化能力、总谷胱甘肽水平和丙二醛水平均具有益影响。Recine 等^[59]对 40 名被诊断为 BV

的女性随机服用含有鼠李糖乳杆菌和罗伊氏乳杆菌的干胶囊 5 d, 或阴道用 0.75% 甲硝唑凝胶 5 d, 在第 6、15 和 30 天随访显示, 与甲硝唑治疗相比, 接受益生菌治疗的 BV 患者治愈率更高。鼠李糖乳杆菌和发酵乳杆菌的阴道内给药被证明对预防复发性 BV 具有积极作用。阴道内使用乳酸杆菌可为女性提供一种类似于非处方抗菌药物治疗, 用于治疗泌尿生殖系统感染。正是因为益生菌对预防和治疗 BV 有积极作用, 因此, 妊娠期间益生菌的使用可以有效预防胎膜早破、降低早产发生率^[60]。研究表明, 母体补充益生菌还可显著减弱胎儿肠道对病原菌的炎症反应, 从而降低新生儿消化道急症坏死性小肠结肠炎的死亡率^[61]。妊娠晚期口服唾液乳杆菌还可预防易感人群产后乳腺炎的发生^[62]。绝经后妇女补充益生菌有助于维持健康的阴道微生态环境, 减轻阴道感染的症状(如炎症、阴道干燥等)^[63]。除了益生菌之外, 益生元也可提高人体内有益细菌的数量, 目前研究较多的是它们在胃肠道中的应用, 研究表明, 益生元可促进胃肠道微生物菌群的组成和活性发生特定变化, 为宿主健康带来益处^[64]。近年来, 一些体内和体外研究逐渐证明了益生元在女性阴道中的作用^[65], 如益生元与益生菌联合使用, 可以促进生殖道菌群平衡, 有益于女性生殖健康^[66]。阴道益生菌、抗菌剂可单独或联合使用, 通过恢复体内菌群平衡来调节生殖道微生物, 有预防妇科肿瘤和/或减少与妇科肿瘤治疗相关的阴道毒性效应^[67]。因此, 益生菌在治疗包括癌症在内的许多女性生殖道疾病中起着重要的作用, 但有必要通过大样本队列研究以验证这些初步发现的潜在临床价值。

6 小结

综上所述, 生殖道菌群是一个复杂多变且动

态平衡的生态系统, 在维持人体健康方面发挥着重要作用。女性生殖道菌群失调会引发很多疾病。同样, 男性生殖系统微生物对健康也有重要的影响。妊娠、生育和包括艾滋病毒在内的性传播感染风险是世界上大多数人口的健康问题, 这些问题与生殖道微生物菌群息息相关, 但人们对这些复杂机制和它们之间相互作用的了解远远不够。在日常生活和工作中, 约有一半无症状感染者, 这部分人群的生殖道微环境往往被忽视。因此, 在临床工作中除了检测那些有外阴瘙痒、白带异常等有症状的患者外, 备孕期、妊娠期包括体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)治疗过程中均应常规检测生殖道菌群, 及早发现并及时干预如 BV 等感染, 使用抗生素、益生菌等干预措施, 调整生殖道微生物菌群来改善女性的生殖健康, 以避免流产、早产等不良妊娠结局的发生, 提高 IVF 治疗中的胚胎着床率。此外, 现代分子生物学技术在生殖道菌群失调和感染早期检测方面的应用是当前该领域研究的前沿, 对于人们进一步理解生殖道微生物菌群以及与不良生殖结局之间的关系至关重要。通过开发更好的保护和治疗策略、使用合理设计的微生物活性产品或代谢物来优化生殖道微生物菌群。为了更好地治疗生殖道疾病、促进生殖健康, 找到更个性化的治疗方案也是需要不断探索和研究的方向。

REFERENCES

- [1] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans[J]. *Cell*, 2016, 164(3): 337-340
- [2] Pérez-Cobas AE, Gomez-Valero L, Buchrieser C. Metagenomic approaches in microbial ecology: an update on whole-genome and marker gene sequencing analyses[J]. *Microbial Genomics*, 2020. DOI: 10.1099/mgen.0.000409
- [3] Jo J, Oh J, Park C. Microbial community analysis using high-throughput sequencing technology: a beginner's

- guide for microbiologists[J]. *Journal of Microbiology*, 2020, 58(3): 176-192
- [4] 周德庆. 微生物学教程[M]. 3版. 北京: 高等教育出版社, 2011
- Zhou DQ. *Essential Microbiology*[M]. 3rd ed. Beijing: Higher Education Press, 2011 (in Chinese)
- [5] Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 1050
- [6] Chen C, Song XL, Wei WX, Zhong HZ, Dai JJ, Lan Z, Li F, Yu XL, Feng Q, Wang ZR, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 875
- [7] Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, D'Argenio V. Microbiota and human reproduction: the case of female infertility[J]. *High-Throughput*, 2020, 9(2): 12
- [8] Younes JA, Lievens E, Hummelen R, Van Der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and their microbes: the unexpected friendship[J]. *Trends in Microbiology*, 2018, 26(1): 16-32
- [9] Gupta P, Singh MP, Goyal K. Diversity of vaginal microbiome in pregnancy: deciphering the obscurity[J]. *Frontiers in Public Health*, 2020, 8: 326
- [10] Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique?[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1936
- [11] Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health[J]. *Microbial Cell Factories*, 2020, 19(1): 203
- [12] Klein C, Gonzalez D, Samwel K, Kahesa C, Mwaiselage J, Aluthge N, Fernando S, West JT, Wood C, Angeletti PC. Relationship between the cervical microbiome, HIV status, and precancerous lesions[J]. *mBio*, 2019, 10(1): e02785-e02718
- [13] Flaviani F, Hezelgrave NL, Kanno T, Prosdociemi EM, Chin-Smith E, Ridout AE, Von Maydell DK, Mistry V, Wade WG, Shennan AH, et al. Cervicovaginal microbiota and metabolome predict preterm birth risk in an ethnically diverse cohort[J]. *JCI Insight*, 2021. DOI: 10.1172/jci.insight.149257
- [14] Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, Ricci G, Kishore U, Bulla R. Uterine immunity and microbiota: a shifting paradigm[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2387
- [15] Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders?[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 208
- [16] Weng SL, Chiu CM, Lin FM, Huang WC, Liang C, Yang T, Yang TL, Liu CY, Wu WY, Chang YA, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110152
- [17] Ryckman KK, Simhan HN, Krohn MA, Williams SM. Predicting risk of bacterial vaginosis: the role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes[J]. *Molecular Human Reproduction*, 2009, 15(2): 131-137
- [18] Song SD, Acharya KD, Zhu JE, Deveney CM, Walther-Antonio MRS, Tetel MJ, Chia N. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise[J]. *mSphere*, 2020. DOI: 10.1128/msphere.00593-20
- [19] Kremleva EA, Sgibnev AV. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota[J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2016, 162(1): 75-78
- [20] Jaspers V, Kyongo J, Joseph S, Hardy L, Cools P, Crucitti T, Mwaura M, Ndayisaba G, Delany-Moretwe S, Buyze J, et al. A longitudinal analysis of the vaginal microbiota and vaginal immune mediators in women from sub-Saharan Africa[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 11974
- [21] Noyes N, Cho KC, Ravel J, Forney LJ, Abdo Z. Associations between sexual habits, menstrual hygiene practices, demographics and the vaginal microbiome as revealed by Bayesian network analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191625
- [22] Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021, 224(3): 251-257
- [23] Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2016, 29(2): 223-238
- [24] Romero HD, Andreu DA. Bacterial vaginosis[J]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2016, 34(S3): 14-18
- [25] McClelland RS, Lingappa JR, Srinivasan S, Kinuthia J, John-Stewart GC, Jaoko W, Richardson BA, Yuhas K, Fiedler TL, Mandaliya KN, et al. Evaluation of the

- association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018, 18(5): 554-564
- [26] Zhou YH, Ma HX, Yang Y, Gu WM. Prevalence and antimicrobial resistance of *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* isolated from semen samples of infertile men in Shanghai, China from 2011 to 2016[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2018, 37(4): 729-734
- [27] Koedooder R, Mackens S, Budding A, Fares D, Blockeel C, Laven J, Schoenmakers S. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts[J]. *Human Reproduction Update*, 2019, 25(3): 298-325
- [28] Mändar R, Punab M, Korrovits P, Türk S, Ausmees K, Lapp E, Preem JK, Oopkaup K, Salumets A, Truu J. Seminal microbiome in men with and without prostatitis[J]. *International Journal of Urology*, 2017, 24(3): 211-216
- [29] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. *Fertility and Sterility*, 2020, 113(3): 533-535
- [30] Babu G, Singaravelu BG, Srikumar R, Reddy SV, Kokan A. Comparative study on the vaginal flora and incidence of asymptomatic vaginosis among healthy women and in women with infertility problems of reproductive age[J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2017, 11(8): DC18-DC22
- [31] Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morré SA, De Jonge JD, Poort L, Cuypers WJSS, Beckers NGM, Broekmans FJM, et al. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of *in vitro* fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study[J]. *Human Reproduction*, 2019, 34(6): 1042-1054
- [32] Kitaya K, Nagai Y, Arai W, Sakuraba Y, Ishikawa T. Characterization of microbiota in endometrial fluid and vaginal secretions in infertile women with repeated implantation failure[J]. *Mediators of Inflammation*, 2019, 2019: 4893437
- [33] 陈晓燕, 张帝开, 张敏旗, 周明. 体外受精-胚胎移植不同妊娠结局患者阴道微生态菌群的比较[J]. *牡丹江医学院学报*, 2020, 41(2): 29-32
- Chen XY, Zhang DK, Zhang MQ, Zhou M. Comparison of vaginal microecological flora in patients with different pregnancy outcomes *in vitro* fertilization and embryo transfer[J]. *Journal of Mudanjiang Medical University*, 2020, 41(2): 29-32 (in Chinese)
- [34] 彭琛, 孙晓莉, 郭丰. 长方案 IVF 取卵后立刻冻胚移植对临床结局的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(3): 219-221
- Peng C, Sun XL, Guo F. Effect of frozen embryo transfer immediately after IVF egg retrieval with long regimen on clinical outcome[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2019, 28(3): 219-221 (in Chinese)
- [35] Farahani L, Tharakan T, Yap T, Ramsay JW, Jayasena CN, Minhas S. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Andrology*, 2021, 9(1): 115-144
- [36] Wang JX, Shi YC. Impact of *Mycoplasma* and *Chlamydia* infections on male reproduction[J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2017, 23(2): 183-188
- [37] Zuleta-González MC, Zapata-Salazar ME, Guerrero-Hurtado LS, Puerta-Suárez J, Cardona-Maya WD. *Klebsiella pneumoniae* and *Streptococcus agalactiae*: passengers in the sperm travel[J]. *Archivos Espanoles De Urologia*, 2019, 72(9): 939-947
- [38] Dobbler P, Mai V, Procianny RS, Silveira RC, Corso AL, Roesch LFW. The vaginal microbial communities of healthy expectant Brazilian mothers and its correlation with the newborn's gut colonization[J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2019, 35(10): 1-14
- [39] Xu LF, Huang LN, Lian CY, Xue HL, Lu YF, Chen XJ, Xia Y. Vaginal microbiota diversity of patients with embryonic miscarriage by using 16S rDNA high-throughput sequencing[J]. *International Journal of Genomics*, 2020, 2020: 1764959
- [40] Brown RG, Al-Memar M, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Chan D, Lewis H, Kindinger L, Terzidou V, Bourne T, et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes[J]. *Translational Research*, 2019, 207: 30-43
- [41] Gilbert NM, Foster LR, Cao B, Yin Y, Mysorekar IU, Lewis AL. *Gardnerella vaginalis* promotes group B *Streptococcus* vaginal colonization, enabling ascending uteroplacental infection in pregnant mice[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021, 224(5): 530.e1-530.e17
- [42] Vornhagen J, Quach P, Boldenow E, Merillat S, Whidbey C, Ngo LY, Adams Waldorf KM, Rajagopal L.

- Bacterial hyaluronidase promotes ascending GBS infection and preterm birth[J]. *mBio*, 2016. DOI: 10.1128/mbio.00781-16
- [43] Wittemer C, Bettahar-Lebugle K, Ohl J, Rongières C, Viville S, Nisand I. Abnormal bacterial colonisation of the vagina and implantation during assisted reproduction[J]. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 2004, 32(2): 135-139
- [44] Kjaergaard N, Hansen D, Hansen ES, Schoenheyder HC, Uldbjerg N, Madsen H. Pyospermia and preterm, prelabor, rupture of membranes[J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1997, 76(6): 528-531
- [45] Li YY, Yu T, Yan H, Li DD, Yu T, Yuan T, Rahaman A, Ali S, Abbas F, Dian ZQ, et al. Vaginal microbiota and HPV infection: novel mechanistic insights and therapeutic strategies[J]. *Infection and Drug Resistance*, 2020, 13: 1213-1220
- [46] Kang GU, Jung DR, Lee YH, Jeon SY, Han HS, Chong GO, Shin JH. Potential association between vaginal microbiota and cervical carcinogenesis in Korean women: a cohort study[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2): 294
- [47] Hoenderboom BM, Van Benthem BHB, Van Bergen JEAM, Dukers-Muijers NHTM, Götz HM, Hoebe CJPA, Hogewoning AA, Land JA, Van Der Sande MAB, Morré SA, et al. Relation between *Chlamydia trachomatis* infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for *Chlamydia* in a *Chlamydia* screening trial[J]. *Sexually Transmitted Infections*, 2019, 95(4): 300-306
- [48] Piao JL, Lee EJ, Lee M. Association between pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer: an updated meta-analysis[J]. *Gynecologic Oncology*, 2020, 157(2): 542-548
- [49] Nené NR, Reisel D, Leimbach A, Franchi D, Jones A, Evans I, Knapp S, Ryan A, Ghazali S, Timms JF, et al. Association between the cervicovaginal microbiome, BRCA1 mutation status, and risk of ovarian cancer: a case-control study[J]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(8): 1171-1182
- [50] Yang TK, Chung CJ, Chung SD, Muo CH, Chang CH, Huang CY. Risk of endometrial cancer in women with pelvic inflammatory disease: a nationwide population-based retrospective cohort study[J]. *Medicine*, 2015, 94(34): e1278
- [51] Walther-Antônio MRS, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, Keeney GL, Creedon DJ, Nelson H, Mariani A, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer[J]. *Genome Medicine*, 2016, 8(1): 122
- [52] Feng Y, Jaratlersiri W, Patrick SM, Lyons RJ, Haynes AM, Collins CC, Stricker PD, Bornman MSR, Hayes VM. Metagenomic analysis reveals a rich bacterial content in high-risk prostate tumors from African men[J]. *The Prostate*, 2019, 79(15): 1731-1738
- [53] Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 1991, 29(2): 297-301
- [54] Mendling W. Vaginal microbiota[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, 902: 83-93
- [55] Virtanen S, Kalliala I, Nieminen P, Salonen A. Comparative analysis of vaginal microbiota sampling using 16S rRNA gene analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181477
- [56] Chen HM, Chang TH, Lin FM, Liang C, Chiu CM, Yang TL, Yang T, Huang CY, Cheng YN, Chang YA, et al. Vaginal microbiome variances in sample groups categorized by clinical criteria of bacterial vaginosis[J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(10): 167-178
- [57] Santos CMA, Pires MCV, Leão TL, Hernández ZP, Rodriguez ML, Martins AKS, Miranda LS, Martins FS, Nicoli JR. Selection of *Lactobacillus* strains as potential probiotics for vaginitis treatment[J]. *Microbiology: Reading, England*, 2016, 162(7): 1195-1207
- [58] Jamilian M, Mansury S, Bahmani F, Heidar Z, Amirani E, Asemi Z. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Journal of Ovarian Research*, 2018, 11(1): 1-7
- [59] Recine N, Palma E, Domenici L, Giorgini M, Imperiale L, Sassu C, Musella A, Marchetti C, Muzii L, Benedetti Panici P. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis[J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2016, 293(1): 101-107
- [60] Larsson PG, Poutakidis G, Adolfsson A, Charonis G, Bauer P, Ekström L. Treatment of bacterial vaginosis in early pregnancy and its effect on spontaneous preterm delivery and preterm premature rupture of membranes[J].

- Clinical Microbiology: Open Access, 2016. DOI: 10.4172/2327-5073.1000259
- [61] Ganguli K, Collado MC, Rautava J, Lu L, Satokari R, von Ossowski I, Reunanen J, de Vos WM, Palva A, Isolauri E, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and its SpaC Pilus adhesin modulate inflammatory responsiveness and TLR-related gene expression in the fetal human gut[J]. Pediatric Research, 2015, 77(4): 528-535
- [62] Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, Rodríguez JM. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy[J]. Clinical Infectious Diseases, 2016, 62(5): 568-573
- [63] Kim JM, Park YJ. Probiotics in the prevention and treatment of postmenopausal vaginal infections: review article[J]. Journal of Menopausal Medicine, 2017, 23(3): 139-145
- [64] Valcheva R, Dieleman LA. Prebiotics: Definition and protective mechanisms[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2016, 30(1): 27-37
- [65] Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?[J]. Microbiome, 2016, 4(1): 58
- [66] Pranckutė R, Kaunietis A, Kuisienė N, Čitavičius DJ. Combining prebiotics with probiotic bacteria can enhance bacterial growth and secretion of bacteriocins[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 89: 669-676
- [67] Łaniewski P, İlhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy[J]. Nature Reviews Urology, 2020, 17(4): 232-250