



专论与综述

## 女性生殖系统微生物群落及其与早产相关性研究进展

董勇宏 柳陈坚 李晓然\*

昆明理工大学生命科学与技术学院 云南 昆明 650501

**摘要:** 女性生殖系统微生物群落与女性生殖健康密切相关。阴道微生物的菌群变化伴随着多种阴道疾病的发生并可能通过宫颈感染子宫, 孕期子宫内的炎症反应会导致胎儿早产 (Preterm Birth, PTB), PTB 被定义为妊娠满 28 周但不足 37 周所发生的分娩现象, PTB 婴儿死亡率很高并面临着多种健康疾病, 除了明确病原微生物的感染, PTB 还伴随着生殖系统微生物群落失衡, 将来有望通过根据女性生殖系统微生物群落的动态变化来预防 PTB 的发生。本综述将着重介绍女性生殖系统微生物群落与生殖健康, 尤其是与 PTB 之间的联系。

**关键词:** 微生物群落, 生殖系统, 炎症反应, 早产

## Female reproductive system microbiome and its correlation with preterm birth: a review

DONG Yonghong LIU Chenjian LI Xiaoran\*

Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650501, China

**Abstract:** Microbiome of female reproductive system are closely related to female reproductive health. Vaginal microbial flora changes are associated with a variety of vaginal diseases and may infect the uterus through the cervix, inflammatory response in the uterus during pregnancy can lead to preterm birth (preterm birth, PTB). PTB is defined as a delivery that occurs at 28 weeks but less than 37 weeks of gestation, PTB infant mortality rate is very high and is faced with a variety of health-disease, in addition to clear the infection of pathogenic microorganism, PTB accompanied by microbiome imbalances in reproductive system, it is hoped that PTB can be prevented according to the dynamic changes of female reproductive system microbiome in the future. This review will focus on the relationship between the female reproductive system microbiome and reproductive health, especially with PTB.

**Keywords:** microbiome, reproductive system, inflammatory response, preterm birth

栖息在人体内的微生物群落与人体健康生活息息相关, 它们广泛分布于人体各个部位, 包括皮肤、口腔、血液、胃肠道和生殖道, 正常条件下它们处于一个稳定的状态, 不会使人体产生疾病<sup>[1]</sup>。

女性生殖系统包含卵巢、输卵管、子宫、子宫颈、阴道等主要器官, 在基于培养的微生物研究方法的限制下, 除了阴道被认为含有特定的微生物群落外, 其他器官多被认为是无菌环境, 尤其是孕育胎

\*Corresponding author: E-mail: starkeyran@163.com

Received: 20-05-2020; Accepted: 21-07-2020; Published online: 12-10-2020

\*通信作者: E-mail: starkeyran@163.com

收稿日期: 2020-05-20; 接受日期: 2020-07-21; 网络首发日期: 2020-10-12

儿的子宫。随着测序技术的进步,人们在子宫、胎盘和输卵管等以前被认为是无菌的场所中检测到了微生物群落,但由于实验污染的不确定性,健康子宫中是否有微生物定殖一直存在争议<sup>[2]</sup>。

胎儿早产(Preterm Birth, PTB)是一个全球公共卫生问题,是围产期胎儿发病率和死亡率最主要的原因,微生物感染是导致 PTB 最重要的因素之一。女性生殖系统微生物群落结构的动态平衡被破坏也会引起孕妇和胎儿的健康问题。了解微生物与 PTB 的关系,对 PTB 的预防具有重要意义<sup>[3]</sup>。本综述着重介绍生殖系统微生物群落与生殖健康问题,尤其是与 PTB 之间的联系。

## 1 女性生殖系统微生物

### 1.1 阴道微生物群落

阴道微生物区系在女性健康和怀孕生产中起着至关重要的作用,一个健康稳定的阴道微生物区系可以预防细菌性阴道炎、性传播感染、尿路感染、艾滋病毒感染、PTB 等疾病的发生<sup>[4-6]</sup>。早在 20 世纪初,人们便尝试对阴道微生物区系进行物种分类,并描述了儿童、孕妇和未怀孕女性以及老年女性的阴道微生物区系,试图建立一个可以区分不同健康状态的微生物群落等级<sup>[7]</sup>。

健康非孕期女性的阴道微生物群由多种厌氧菌和需氧菌构成,其中最为重要的是乳酸菌,一项基于 16S rRNA 基因的测序研究揭示了健康女性阴道的 5 种微生物群落组成类型(Community State Type, CST),并分别命名为 CSTI-V,主导菌种分别为卷曲乳酸杆菌、加氏乳酸杆菌、惰性乳酸杆菌、詹氏乳酸杆菌以及多种严格厌氧菌<sup>[8]</sup>,其中以加氏乳酸杆菌和詹氏乳酸杆菌为主导的阴道微生物群落区系相比另外 3 种并不多见<sup>[9]</sup>。刘祥祥等在一项对细菌性阴道炎患者不同部位微生物群落多样性的研究中发现,同一患者的不同阴道部位的微生物群落结构较为相近,而由于个体差异与生活环境的不同,不同患者的阴道侧穹窿与后穹窿微生物群落结构差异较大,而且微生物多样性较为复杂,普雷

沃氏菌、芽孢杆菌属以及不动杆菌属大量存在,这代表着患者阴道处于一个不健康状态<sup>[10]</sup>。以乳杆菌为主导的阴道微生物群是女性泌尿生殖系统健康的主要因素<sup>[11]</sup>,乳酸杆菌结合在阴道上皮细胞表面,阻止其他微生物在阴道内的附着或感染阴道细胞,通过分解阴道内糖原产生乳酸使阴道内 pH 维持在 3.0-4.5 之间,从而抑制病原菌的生长,还能够通过诱导阴道上皮细胞发生自噬杀死胞内微生物<sup>[12]</sup>。乳杆菌还可以产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、细菌素和抗生素等杀菌物质来清除阴道内病原菌,维持阴道健康<sup>[13]</sup>。向新等从阴道炎患者中分离出了 6 株呈现抗菌活性的乳酸菌,其主要抗菌物质为有机酸,对其中 2 株既能产有机酸又能产细菌素的乳酸菌进行的病原菌拮抗试验结果表明,其混合培养上清的抑菌效果较好<sup>[14]</sup>。

孕期女性拥有相比未怀孕正常女性种群多样性低但更加稳定的阴道微生物组,这是由于怀孕期间雌激素水平的升高导致阴道内糖原的沉积增加,从而使乳酸杆菌更加活跃<sup>[15]</sup>,降低了其他物种的丰度。在足月分娩的女性阴道中很少发现与细菌性阴道病相关的病原体,如普氏菌属、纤毛菌属、加德纳氏菌,并且在正常妊娠期间阴道微生物群落会发生从一种 CST 到另一种 CST 的转变<sup>[16]</sup>。在一项对南非孕期女性的阴道微生物调查研究中显示,那些拥有高度多样性阴道微生物区系的女性感染艾滋病的风险是以乳杆菌为主导女性的 4 倍以上<sup>[17]</sup>。在女性绝经后,雌激素水平的下降使糖原的产生能力变弱,从而导致乳杆菌数量减少,阴道 pH 升高,对微生物病原菌的抑制能力减弱,使阴道微生物群落变得更为复杂<sup>[18]</sup>。

### 1.2 子宫内微生物群落及其与宫内疾病相关性研究

虽然多项研究支持宫内污染会引发相应疾病,但由于潜在的污染问题,健康子宫内是否存在微生物还具有一定的争议。常规分子生物学检测方法的下限过高,无法排除污染的可能性,所检测到的细菌生物量过低,并未能提供证据证明子宫内细菌的

活性,使人们认为“子宫内定殖假说”证据薄弱<sup>[19]</sup>。

随着检测技术的发展,大量研究支持子宫内存在一定的微生物群落,健康子宫内无菌这一传统观点受到了挑战。对健康怀孕期间孕妇子宫微生物群落的研究表明,子宫中含有多样性较低的微生物群,在健康怀孕期间有细菌的定殖<sup>[20]</sup>。在一项对非紧急剖宫产女性的羊水样本和新生儿胎粪样本所进行的全长 16S rRNA 基因测序研究中发现,所有的胎粪标本和大多数羊水标本中均含有细菌 DNA<sup>[21]</sup>。子宫内微生物与阴道、肠道、口腔微生物都有相似之处,对于宫内微生物的来源有 2 种假设:一是微生物通过宫颈上升进入子宫;二是肠道、口腔内微生物通过血液传播进入子宫<sup>[22]</sup>。利用实时荧光定量 PCR (Real-Time Quantitative PCR, RT-qPCR)对健康女性子宫内膜进行核酸检测,发现 95%的样本中存在细菌信号,其中乳酸菌是最具有代表性的菌种,其后依次是加德纳氏菌、普氏菌属、奇异菌属、纤毛菌属,这与阴道微生物相似,但也有 1/5 的样本显示出与阴道不相同的微生物群落,这表明子宫与阴道微生物区系存在一定的区别<sup>[23]</sup>。Dong 等利用 16S rRNA 基因测序技术研究了两名分别经阴道分娩和剖宫产分娩的胎儿胎粪微生物,发现两名新生儿的粪便微生物群落与母亲胎盘微生物相似,对胎粪微生物群的组成成分分析表明,胎粪微生物很有可能来自母亲胎盘,与阴道相比,母亲胎盘微生物与新生儿胎粪微生物显示出更高的多样性并以微球菌科最多,这些结果可能为婴幼儿肠道微生物形成的研究提供新的方向<sup>[24]</sup>。张思遥等对进行剖宫产的 4 例产妇的肠道、阴道、胎盘及胎粪样品的高通量测序研究发现,产妇的胎盘微生物与肠道微生物存在一定的相似性,通过对各样品微生物群落的组成比较发现,胎粪与胎盘样品中丰富度最高的是变形菌门,而硬壁菌门在产妇肠道与阴道样品中的丰富度最高<sup>[25]</sup>。

以前的研究使人们认为胎盘与羊水都是无菌的,一项对 537 个胎盘样本进行的 DNA 测序研究

表明,胎盘微生物来源于分娩过程,研究者认为分娩前除了无乳链球菌外,人类胎盘并没有其他微生物的存在<sup>[26]</sup>。在一项仅对孕妇剖宫产所获得的胎盘微生物的研究中并没有发现细菌存在的迹象,该研究还加入了对小鼠胎盘微生物的研究,同样没有检测到细菌的 16S rRNA 基因序列的扩增子,这证实了人们一直以来的观点,即“子宫内定殖假说”是正确的<sup>[27]</sup>。然而有研究者认为,即使在健康状态下胎盘也并不是无菌的,研究发现健康的胎盘内存在一个丰度低但代谢能力强的微生物群落,大肠杆菌是胎盘中最常见的单一菌种,在胎盘中检测到几种口腔微生物,包括谭氏普雷沃菌与非致病性奈瑟氏菌属,并且在新生儿胎粪中检测到的大肠杆菌可能来源于子宫胎盘,研究者认为胎盘内微生物可能来源于母亲口腔,并可能通过血液传播进入胎盘<sup>[28]</sup>,一项研究表明孕妇妊娠期间的饮食习惯会影响婴儿肠道微生物组成,孕期的高脂肪饮食会导致婴儿肠道内拟杆菌的减少<sup>[29]</sup>。Liu 等的研究证明:健康的新生儿其胎粪、胎盘、胎膜都存在微生物群落,并且微生物群落的分布与分娩方式无关,该研究在实验过程中设置了严格的阴性对照,排除了污染的可能性,确定了孕育新生儿的环境中确实存在微生物,在研究中,胎便及羊水中也检测到了极少量产甲烷古生菌序列,并且发现孕期女性的妊娠系统中存在产甲烷菌<sup>[30]</sup>。此外,成人肠道中有产甲烷古生菌的存在(5%–10%),并且与不良的肠道健康状况有所关联<sup>[31]</sup>。但由于样本采集与检测手段所造成的潜在污染可能性,关于健康胎盘内是否有微生物定殖仍然存在争议。

子宫内膜微生物可以调节子宫免疫系统并能够影响子宫内膜细胞的形态,防止病原菌的入侵生长<sup>[32]</sup>。子宫内异常细菌的存在与子宫异位症和不良的妊娠结局有关,与健康的对照组相比,患有子宫异位症的女性子宫内乳酸菌科丰度较低,而葡萄球菌科、链球菌科与肠杆菌科丰度较高<sup>[33]</sup>。宫内微生物变化对子宫内膜容受性也存在影响,体外受

精患者的移植导管尖端、外膜的微生物检测呈阳性时对受精卵着床和妊娠有负面的影响<sup>[34]</sup>。一项研究发现患有重度绒毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis, CAM)和脐带炎的早产儿脐带血中炎性细胞因子增加,发生 PTB 的孕妇胎盘微生物群受到 CAM 与脐带炎的影响,微生物群的变化伴随着微生物代谢途径的变化,患有 CAM 的受试者其丁酸、核黄素、甘油磷脂的代谢显著降低,这可能会促进组织炎症和前列腺素的合成,导致孕妇分娩<sup>[35]</sup>。胎盘微生物变化与 PTB 存在一定的联系,但其作用机制目前还不清楚。

## 2 生殖系统微生物的动态变化与 PTB 的发生

由于引起 PTB 的原因有宫内感染、未足月胎膜早破(Premature Rupture of Membranes, PPRM)、子宫异常、蜕膜衰老和环境影响等各种因素,目前并无有效的干预措施<sup>[36-37]</sup>。对发生 PTB 的孕妇进行的微生物学研究表明,微生物感染导致大约 25% 的 PTB 发生<sup>[38]</sup>。

宫内感染是引起 PTB 的主要机制,它会触发 CAM 并使胎膜早破从而触发 PTB<sup>[39]</sup>。孕妇感染病原微生物是 PTB 的重要原因之一,包括细菌、病毒、真菌、支原体以及衣原体等<sup>[40]</sup>。造成宫内感染的微生物一部分来自下生殖道,病原微生物可通过下生殖道进入宫腔并可透过胎膜进入胎盘,阴道菌群异常、细菌性阴道病或需氧阴道炎与 PTB 风险的增加有关<sup>[41]</sup>。研究表明,微生物侵入羊膜腔会被子宫免疫系统识别,细菌数量达到一定值后会触发羊膜内炎症反应,这是 PTB 发生的条件之一<sup>[42]</sup>。曾刊登在美国 *Science Translational Medicine* 的一项研究表明,在早产儿的脐带血中树突状细胞和 T 细胞含量偏高,这使得研究人员认为微生物感染所引发的炎症可能会激活胎儿的免疫系统,导致 PTB 的发生,这为 PTB 风险的判断提供了一个方向<sup>[43]</sup>。42% 的早产儿胎膜破裂患者中存在羊膜内炎症,约有 30% 的 PPRM 病例发现微生物入侵羊膜腔(Microbial Invasion of the Amniotic Cavity,

MIAC)<sup>[44]</sup>。Toll 样受体等受体模式会识别侵入子宫羊膜腔内的微生物,使机体产生如肿瘤坏死因子、细胞集落刺激因子和白细胞介素等细胞因子,并促进中性粒细胞的成熟趋化,从而促使前列腺素的合成与释放,引起子宫收缩和基质金属蛋白酶的产生<sup>[45]</sup>。

传统的研究认为胎盘是无菌的器官,但起源于下生殖道的病原微生物沿宫颈上升可突破胎膜屏障在胎盘定植,但是这些微生物并没有被确定为 PTB 的致病因子<sup>[46]</sup>。人类整合微生物组计划项目(Integrative Human Microbiome Project, iHMP)中的多组学微生物组研究-怀孕计划(Multi-Omic Microbiome Study: Pregnancy Initiative, MOMS-PI)项目的研究表明,女性怀孕期间阴道微生物群落中的乳杆菌会逐渐占据主导地位,从而抑制了与阴道微生物失调相关的微生物分类群,这些情况发生在怀孕早期,并受基因和环境因素的影响<sup>[47]</sup>。在非洲裔占主导的美国人口中,女性阴道微生物群落的丰富度与多样性的显著下降与 PTB 有关,这种情况出现在妊娠早期(第 4 周与第 8 周之间),这表明早期妊娠阴道微生物群落的稳定性可能是决定妊娠结局的一个重要因素<sup>[48]</sup>。

细菌感染主要存在于女性阴道中,并可能通过宫颈上升进而感染子宫,一项对自发性 PTB 妊娠与足月妊娠的研究表明,相比足月妊娠女性的阴道微生物群落,PTB 女性阴道中卷曲乳杆菌大量减少而普氏菌属、*Sneathia*、TM7-H1 分类群水平较高,这些菌群与阴道分泌物中的促炎因子相关<sup>[49]</sup>。有研究发现孕妇阴道内肺炎克雷伯菌与大肠埃希菌的检出率与 PTB 呈正相关<sup>[50]</sup>。阴道厌氧菌与 PTB 相关,这与高丰度的阴道微生物群落或患有细菌性阴道病的结果一致,对其进一步的研究表明,高丰度的加德纳那氏菌、解脲支原体与低丰度的乳酸菌对 PTB 有预测作用<sup>[51]</sup>。妊娠组织细胞外基质的降解会导致宫颈成熟扩张和胎膜早破,从而引发 PTB,基质金属蛋白酶是一种可以降解细胞

外基质的活化酶,其诱导物可被阴道中卷曲乳杆菌合成的 D-乳酸降解,从而减少 PTB 的风险<sup>[52]</sup>。

念珠菌存在于 40% 的健康女性阴道中,研究发现在怀孕期间进行念珠菌的根除治疗可能会降低 PTB 的风险,念珠菌与 CAM 联系不大,但其存在可能影响阴道菌群的稳态,促进病原菌的定殖<sup>[53]</sup>。

关于支原体感染主要以解脲支原体为主,解脲支原体是导致孕妇 PPRM 并患有 CAM 的重要因素,并且研究发现由解脲支原体引起的羊膜感染与早产儿支气管肺发育不良和神经发育障碍密切相关<sup>[54]</sup>。

病毒感染是常见的妊娠并发症,研究发现感染人类免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 的女性在妊娠期间 CD8+MAIT 的比例增加,而在患有 HIV 女性早期妊娠发生 PTB 与较高的 CD8+MAIT 比例有关,这表明 HIV 所导致的 CD8+MAIT 的变化可能与 PTB 之间存在联系,并且早期妊娠中的 MAIT 特点可以作为 PTB 的生物标记物<sup>[55]</sup>。在此次新型冠状病毒所导致的疫情期间,在对一例 SARS-CoV-2 阳性的早产孕妇进行的胎盘组织学检测研究中发现,胎盘组织有慢性绒毛间炎和绒毛周围纤维蛋白沉积,并伴有绒毛周围缺血性坏死,虽然数据量少,但是不能排除该病毒感染导致 PTB 的可能性<sup>[56]</sup>。

### 3 生殖系统微生物群落稳定对 PTB 的预防作用

人们目前对 PTB 并无明确的预防手段,研究发现使用抑制宫缩类药物可延长妊娠期,像利托君、硫酸镁、倍他米美类药物、硝酸甘油等。但药物治疗存在一定的副作用。一些药物会激活交感神经系统,服用者会出现心率过速、出汗、恶心、头痛等现象<sup>[57]</sup>。黄体酮作为一种预防自发性 PTB 的药物,其安全性已逐渐被人们所接受,一项对口服黄体酮和安慰剂的随机试验证明服用黄体酮组分娩时间较晚,可预防 PTB 的发生<sup>[58]</sup>。

益生菌是一种对人体健康有益的、具有活性的

微生物,妇产科常用的益生菌主要由乳杆菌属形成,用于恢复阴道微生物区系,并可预防 PTB<sup>[59]</sup>。乳酸菌在临床试验中已经被证明其在预防或治疗孕妇或非孕妇的多种感染或炎症性疾病方面是安全有效的<sup>[60]</sup>。乳酸菌有可能通过肠道血液进入子宫胎盘,结合并降解子宫环境内毒素,减少宿主对毒性化合物的摄取,在怀孕期间服用乳酸菌益生菌可以调节某些免疫系统,降低过敏反应<sup>[61]</sup>。在一项评估口服益生菌对围产儿结局影响的研究发现,与非益生菌组相比,益生菌组的孕期较长,出生体重较大且 CAM 或脐带炎的发病率较低,阴道菌群较为正常,研究认为益生菌可减少 PTB 的发生有两种机制:抑制 CAM 和免疫调节<sup>[62]</sup>。研究证明益生菌有助于保持正常阴道内环境,降低感染的风险并能提高胎儿的免疫力,在常规抗生素上加用阴道益生菌对 PPRM 的妊娠结局会产生积极的影响<sup>[63]</sup>。

### 4 总结与展望

女性生殖系统的健康与体内微生物群落的稳定性相关,疾病的发生常常伴随着微生物菌群的变化,从细菌性阴道病到宫内感染所导致各种妊娠并发症都与微生物有关,以乳杆菌为主导的阴道微生物群落被认为是健康女性的正常群落状态,当乳杆菌细菌数下降会造成其他细菌微生物的滋生繁殖,从而引起阴道微生态紊乱,导致各种疾病的发生,病原菌也可通过宫颈上升进而感染子宫,引发 PTB 等各种问题。随着各项技术的发展,对于女性生殖系统微生物有了更进一步的认识,通过了解微生物在生殖系统的作用机制,有望利用微生物的变化来预测和治疗各种女性生殖系统常见疾病。

综上所述,我们认为孕育胎儿的子宫内存在微生物,新生儿的胎粪微生物有可能来源于胎盘,说明子宫内微生物对胎儿的影响巨大,通过怀孕期间子宫内微生物群落的变化来预测 PTB 是否发生不失为一种可行的办法。利用微生物预防 PTB,可以通过普查比较正常妊娠与 PTB 女性的子宫胎盘

微生物, 分析与 PTB 相关的微生物特征, 并从子宫内膜、羊水、胎盘中鉴定出相关的微生物种类, 分离纯化后进行孕鼠接种验证, 通过观察研究孕鼠的妊娠结局来探究其对 PTB 的影响机制, 我们试图寻找一个通过孕妇生殖系统内微生物变化判断 PTB 的标准, 以此来预防 PTB 的发生。

人们目前对于胎儿 PTB 并无十分有效的预防措施, 需进一步了解细菌性疾病、PTB、常规治疗和益生菌干预之间的关系。随着 iHMP 中的 MOMS-PI 项目的开展, 人们已经明确 PTB 的发生与人体内微生物的异常作用有关。随着研究的深入, 未来人们将对生殖系统微生物有更深入的认识, 微生物引发 PTB 的机制将越来越明确, 这有助于未来对 PTB 的预防, 减少 PTB 带来的损失。

## REFERENCES

- [1] Dasari S, Anandan SK, Rajendra W, Valluru L. Role of microbial flora in female genital tract: A comprehensive review[J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2016, 6(11): 909-917
- [2] 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
- [3] Mysorekar IU, Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth[J]. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2014, 32(1): 50-55
- [4] Donders GGG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Vereecken A, Van Bulck B, Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000, 182(4): 872-878
- [5] Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(12): 4610-4617
- [6] Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, Roberts PL, Fennell CL, Stamm WE. Inverse association of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli and vaginal *Escherichia coli* colonization in women with recurrent urinary tract infections[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178(2): 446-450
- [7] Mendling W. Vaginal microbiota[J]. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 2016, 902: 83-93
- [8] Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(S1): 4680-4687
- [9] Martin DH, Marrazzo JM. The vaginal microbiome: current understanding and future directions[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2016, 214(S1): S36-S41
- [10] Liu XX, Shao JY, Yang X, Yang E, Luo YY, Liu CJ, Li XR. Analysis of bacterial community diversity in different parts of bacterial vaginosis patients[J]. *Journal of Kunming University of Science and Technology (Natural Science Edition)*, 2017, 42(2): 63-72 (in Chinese)  
刘祥祥, 邵静宜, 杨雪, 杨恩, 罗义勇, 柳陈坚, 李晓然. 细菌性阴道炎患者阴道不同部位细菌群落多样性分析[J]. *昆明理工大学学报: 自然科学版*, 2017, 42(2): 63-72
- [11] Kovachev S. Defence factors of vaginal lactobacilli[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2018, 44(1): 31-39
- [12] Witkin SS, Linhares IM. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota?[J]. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2017, 124(4): 606-611
- [13] Zodzika J, Rezeberga D, Jermakova I, Vasina O, Vedmedovska N, Donders G. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy[J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2011, 90(1): 41-46
- [14] Xiang X, Li XR, Chen H, Luan JJ, Luo YY, Liu CJ. Isolation and screening of lactic acid bacteria with antimicrobial activity from female reproductive tracts and analysis of antimicrobial substances[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2013, 25(3): 272-276 (in Chinese)  
向新, 李晓然, 陈红, 栾建军, 罗义勇, 柳陈坚. 生殖道中具有抑菌活性乳酸菌的分离筛选及其抑菌物质分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(3): 272-276
- [15] Donati L, Di Vico A, Nucci M, Quagliozzi L, Spagnuolo T, Labianca A, Bracaglia M, Ianniello F, Caruso A, Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy[J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2010, 281(4): 589-600
- [16] Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, Galuppi M, Lamont RF, Chaemsaitong P, Miranda J, et al. 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
- [17] Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: The virtue of simplicity[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(2): 159-168
- [18] Mirmonsef P, Modur S, Burgad D, Gilbert D, Golub ET, French AL, McCotter K, Landay AL, Spear GT. Exploratory comparison of vaginal glycogen and *Lactobacillus* levels in premenopausal and postmenopausal women[J]. *Menopause*, 2015, 22(7): 702-709
- [19] Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero

- colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 48
- [20] Zhu LH, Luo F, Hu WJ, Han Y, Wang YZ, Zheng HJ, Guo XK, Qin JH. Bacterial communities in the womb during healthy pregnancy[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 2163
- [21] Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. The not-so-sterile womb: evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 1124
- [22] Chen HJ, Gur TL. Intrauterine microbiota: missing, or the missing link?[J]. *Trends in Neurosciences*, 2019, 42(6): 402-413
- [23] Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A, et al. 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
- [24] Dong XD, Li XR, Luan JJ, Liu XF, Peng J, Luo YY, Liu CJ. Bacterial communities in neonatal feces are similar to mothers' placentae[J]. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2015, 26: 737294
- [25] Zhang SY, Liu CJ, Chu ZM, Li XR, Li QK, Shen R. A preliminary study on the origin of neonatal intestinal microbiota during cesarean section[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2019, 35(6): 672-676 (in Chinese)  
张思遥, 柳陈坚, 初正敏, 李晓然, 李强坤, 沈冉. 剖宫产分娩新生儿体内微生物来源研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(6): 672-676
- [26] De Goffau MC, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock SJ, Parkhill J, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 329-334
- [27] Kuperman AA, Zimmerman A, Hamadia S, Ziv O, Gurevich V, Fichtman B, Gavert N, Straussman R, Rechnitzer H, Barzilay M, et al. Deep microbial analysis of multiple placentas shows no evidence for a placental microbiome[J]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2020, 127(2): 159-169
- [28] Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome[J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(237): 237ra65
- [29] Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, Aagaard KM. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet[J]. *Genome Medicine*, 2016, 8(1): 77
- [30] Liu CJ, Liang X, Niu ZY, Jin Q, Zeng XQ, Wang WX, Li MY, Chen XR, Meng HY, Shen R, et al. Is the delivery mode a critical factor for the microbial communities in the meconium?[J]. *EBioMedicine*, 2019, 49: 354-363
- [31] Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2010, 55(8): 2135-2143
- [32] Crha K, Ventruha P, Žáková J, Jeřeta M, Pilka R, Vodička J, Crha I. The role of uterine microbiome and epithelial-mesenchymal transition in endometrial function[J]. *Medical Journal of Cell Biology*, 2019, 7(3): 146-151
- [33] Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis[J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2016, 199: 69-75
- [34] 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
- [35] Prince AL, Ma J, Kannan PS, Alvarez M, Gisslen T, Harris RA, Sweeney EL, Knox CL, Lambers DS, Jobe AH, et al. 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
- [36] Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B. Maternal microbiome—a pathway to preterm birth[J]. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2016, 21(2): 94-99
- [37] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth[J]. *The Lancet*, 2008, 371(9606): 75-84
- [38] Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF, Delaney ML, Allred EN, Leviton A. Colonization of second-trimester placenta parenchyma[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008, 199(1): 52.e1-52.e10
- [39] Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome[J]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2006, 113(S3): 17-42
- [40] Zeng HX, Chen YP. Research progress on effect of pathogenic infection in pregnant women on preterm birth[J]. *Journal of New Medicine*, 2019, 50(6): 397-399 (in Chinese)  
曾慧璇, 陈友鹏. 孕妇病原微生物感染对早产影响的研究进展[J]. *新医学*, 2019, 50(6): 397-399
- [41] Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van Den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy[J]. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2009, 116(10): 1315-1324
- [42] Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies[J]. *Seminars in Neonatology*, 2002, 7(4): 259-274

- [43] Frascoli M, Coniglio L, Witt R, Jeanty C, Fleck-Derderian S, Myers DE, Lee TH, Keating S, Busch MP, Norris PJ, et al. Alloreactive fetal T cells promote uterine contractility in preterm labor via IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ [J]. *Science Translational Medicine*, 2018, 10(438): eaan2263
- [44] Shim SS, Romero R, Hong JS, Park CW, Jun JK, Kim BI, Yoon BH. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 191(4): 1339-1345
- [45] Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342(20): 1500-1507
- [46] Cao B, Stout MJ, Lee I, Mysorekar IU. Placental microbiome and its role in preterm birth[J]. *Neoreviews*, 2014, 15(12): e537-e545
- [47] Serrano MG, Parikh HI, Brooks JP, Edwards DJ, Arodz TJ, Edupuganti L, Huang B, Girerd PH, Bokhari YA, Bradley SP, et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(6): 1001-1011
- [48] Stout MJ, Zhou YJ, Wylie KM, Tarr PI, Macones GA, Tuuli MG. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017, 217(3): 356.e1-356.e18
- [49] Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, Huang B, Arodz TJ, Edupuganti L, Glascock AL, et al. The vaginal microbiome and preterm birth[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(6): 1012-1021
- [50] Wang W, Guo RY, Kong ZW. Analysis on vaginal microflora during pregnancy in women with premature labor[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2019, 31(10): 1170-1173 (in Chinese)  
王炜, 郭若愚, 孔卓文. 早产妇女妊娠期阴道微生物群落分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(10): 1170-1173
- [51] DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, Sun CL, Goltsman DSA, Wong RJ, Shaw G, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(35): 11060-11065
- [52] Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections[J]. *mBio*, 2013, 4(4): e00460-13
- [53] Hay P, Czeizel AE. Asymptomatic trichomonas and candida colonization and pregnancy outcome[J]. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2007, 21(3): 403-409
- [54] Suzuki Y, Horie K, Yada Y, Kono Y, Hirashima C, Usui R, Matsubara S, Ohkuchi A. Vaginal *Ureaplasma* species increase chorioamnionitis in very preterm infants with preterm premature rupture of the membranes at <28 weeks of gestation[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2018, 37(12): 2371-2380
- [55] Ravi K, Chan CYS, Akoto C, Zhang W, Vatish M, Norris SA, Klenerman P, Hemelaar J. Changes in the Va7.2+CD161++ MAIT cell compartment in early pregnancy are associated with preterm birth in HIV-positive women[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2020, 83(6): e13240
- [56] Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, Baldewijns M, Raymaekers M, Cartuyvels R, Maurissen W. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth[J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2020: 1-5
- [57] Schleussner E, Möller A, Groß W, Kähler C, Möller U, Richter S, Seewald HJ. Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate[J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2003, 106(1): 14-19
- [58] Ashoush S, El-Kady O, Al-Hawary G, Othman A. The value of oral micronized progesterone in the prevention of recurrent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial[J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2017, 96(12): 1460-1466
- [59] Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy?[J]. *BMC Women's Health*, 2019, 19(1): 25
- [60] Dhanasekar KR, Shilpa B, Gomathy N, Kundavi S. Prenatal probiotics: the way forward in prevention of preterm birth[J]. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, 2019, 8(3): 63-69
- [61] Reid JNS, Bisanz JE, Monachese M, Burton JP, Reid G. The rationale for probiotics improving reproductive health and pregnancy outcome[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2013, 69(6): 558-566
- [62] Kirihaara N, Kamitomo M, Tabira T, Hashimoto T, Taniguchi H, Maeda T. Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth[J]. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2018, 44(2): 241-247
- [63] Daskalakis GJ, Karambelas AK. Vaginal probiotic administration in the management of preterm premature rupture of membranes[J]. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2017, 42(2): 92-98