

人体微生物组母胎传递的研究进展

刘慧¹, 宋志英^{2*}

作者单位: 1. 030001 山西 太原, 山西医科大学研究生院; 2. 030013 山西 太原, 山西省妇幼保健院产科

作者简介: 刘慧, 山西医科大学在读硕士研究生, 主要研究方向为妇产科

* 通信作者, E-mail: 1821682286@qq.com

【关键词】人体微生物组; 肠道菌群; 胎儿; 传递; 母体环境

【中图分类号】R 714.51 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)10-025-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.10.07

人体微生物组是指定植在身体不同部位微生物的集体基因组。人类基因组大约由 23 000 个基因组成, 而微生物组编码了 300 多万个基因。人体微生物群落是多样化的生态系统, 占据着不同的生态位, 包括口腔、鼻腔、肠道、肺、泌尿生殖道等, 其中胃肠道微生物群落的规模远超其他微生物群落, 聚集了 100 多万个微生物, 在宿主的营养代谢、维持肠黏膜屏障结构的完整性、免疫调节和抵御病原体等方面发挥重要功能, 被证明与新生儿期疾病(如坏死性小肠结肠炎、败血症)、儿童期或成人期疾病(如哮喘、糖尿病、炎症肠病)的发生有关^[1-2]。肠道菌群被认为在成年期是相对稳定的, 细菌在人体形成新的定植需要克服很多障碍, 如胃酸、胆汁酸、胰酶, 以及宿主共生菌的竞争性抑制。这些因素使得来自饮食或环境中的细菌很难在肠道中长期存在。尽管摄入大量益生菌, 但益生菌仅在人体肠道内短暂停留, 就很好地证明了这一点。成人肠道菌群的基础是在生命早期建立的, 尽管一些研究已经描述了生命早期肠道菌群的定植, 但尚不清楚最初的定植始于何时。近年来, 越来越多的证据表明, 人体微生物组的定植始于胎儿期。关于宫内定植, 仍有一些问题有待探讨, 如胎儿微生物组可能的来源、转移机制以及母体环境的影响。本文旨在通过回顾相关文献来探讨这些问题。

1 对“宫内定植”假说的评估

一直以来, 子宫内是否存在微生物是一个备受争议的话题。1990 年, Tissier 提出, 胎儿在子宫的无菌环境中发育, 直到分娩时从母体阴道和粪便中获得微生物定植。然而, 最近的研究提出人类精液^[3]和非妊娠子宫中^[4]可能存在微生物群落, 挑战了这种“无菌子宫”假

说。细菌 DNA 被报道存在于健康妊娠孕妇的脐带血、胎盘、羊水和胎粪中。广泛的深度测序显示了一个低丰度但代谢丰富的胎盘微生物群落, 主要由来自厚壁菌门、软壁菌门、变形杆菌门、拟杆菌门、放线菌门和梭杆菌门组成, 并与羊水和胎粪中的菌群存在相似之处^[5]。然而, 羊水、胎盘和胎粪中发现的细菌 DNA 并不能直接证明其存在于胎儿肠道中。Martinez 等^[6]通过严格的无菌操作采集妊娠第 17 天胎鼠的胎盘和肠样本, 并发现其中细菌 DNA 的存在。在人体中, 与同一婴儿的粪便样本相比, Romano-Keeler 等^[7]在出生后不久因先天性肠梗阻而手术切除的无菌小肠组织样本中发现了更高的细菌 DNA 多样性。这些数据为胎儿在子宫中暴露于母体细菌 DNA 提供了证据。

尽管有这些令人信服的证据, 也有研究对其提出了质疑。Theis 等^[8]和 Goffau 等^[9]研究显示, 人类胎盘中不存在潜在的微生物, 这些作者认为胎盘中有限的细菌来自于被细菌 DNA 污染的试剂或分娩过程。同时, 无菌哺乳动物子代的成功繁殖也为此提供了额外支持^[10]。然而, 最近 Theis 等^[11]报告了一个不一致的结果, 实验使用培养技术、qPCR 和 16SrRNA 基因测序分析小鼠胎盘和胎儿组织中可能存在的菌群, 作者在胎儿大脑样本中发现了一种细菌分离物, 其细菌载量高于污染对照组。虽然微生物 DNA 的检测不一定能代表活的微生物鉴定, 但总的来说, 这些研究支持了从无菌子宫模式向子宫内微生物定植模式的转变。

2 胎儿微生物组的来源及定植机制

Martinez 等^[6]使用正常妊娠的小鼠模型来确定胎儿和新生儿肠道以及胎盘和母体(口腔、阴道、结肠、粪便)

样本中细菌 DNA 的存在,研究发现胎盘是胎儿肠道细菌 DNA 最常见的可识别来源,母体口腔和阴道是胎盘中最常见的细菌 DNA 来源,也是胎儿肠道中第二常见的细菌 DNA 来源,这为胎儿微生物群组可能的来源提供了见解,并提示可能不存在单一来源。目前文献中关于胎儿微生物组的来源及定植过程尚不完全清楚。已有的证据表明:① 微生物从阴道上行移位,② 远端位置(口腔和肠道)的血液、淋巴扩散。

研究表明,妊娠期间,阴道微生物可逆行侵入羊膜腔,胎儿进而通过吞咽羊水形成微生物的胃肠道定植,以及吸入羊水后的呼吸道定植^[12]。大量研究已经从羊水、胎膜和胎盘中检测出阴道微生物 DNA。钩端螺旋体、阴道毛滴虫、巨球形芽孢杆菌和乳酸杆菌经常从绒毛膜羊膜中分离,生殖支原体和乙型链球菌(*group B streptococcus*, GBS)是早产胎膜中常见的分离菌;解脲支原体或梭杆菌属,还包括链球菌、拟杆菌、加德纳氏菌或念珠菌属更经常从羊水中分离^[13]。在妊娠动物模型中,微生物从下生殖道运输至子宫的证据已在小鼠中得到证实。Randis 等^[14]首创的小鼠妊娠期 GBS 阴道上行感染模型的研究表明,GBS 毒素 β -溶血素/细胞溶解素可直接破坏母胎屏障,导致绒毛膜羊膜炎、早产和死亡。Vishesh 等^[15]进一步完善了该模型,并通过定量培养和免疫组织化学技术分析了妊娠组织中 GBS 负荷计数和细菌的空间分布,实验表明,可在子宫、蜕膜、胎盘和胎儿中观察到阴道细菌入侵,且最高负荷出现在子宫中。此外,最近的一份报告显示,包括乳杆菌在内的细菌可从新生儿早期胎粪中发现,这也表明子宫内的微生物群可能来源于阴道微生物群^[16]。

然而,从羊膜腔中分离出的细菌并不全是来自阴道,提示了子宫内微生物来源的另一途径。有研究结合使用了细菌 DNA 测序、荧光原位杂交和细菌培养为母胎微生物的胃肠道转移提供了证据,除乳酸杆菌菌株外,来自胎儿和子宫样本的其他细菌分离物还包括大肠杆菌、肠球菌、拟杆菌、芽孢杆菌等菌株,其中许多菌株与母体粪便中培养出的菌株相似^[17]。在该研究所中,Noelle 等将抗链霉素大肠杆菌菌株通过口服管饲法对妊娠早期的孕鼠接种,在妊娠早期,从母体盲肠、血液、子宫和胎儿中(不包括胎盘)均培养出了抗链霉素大肠杆菌,这表明,大肠杆菌在小鼠母体肠道定植后,可从妊娠早期的胎儿环境中培养出来。虽然有证据表明胎儿在宫内可能接触到母体肠道微生物,但微生物从母体消化道运输到胎儿体内的机制尚未得到证实。已知的是,在怀孕和哺乳期间,通过血液循环传播的细菌移位可得到增强。肠黏膜和口腔黏膜的细胞间连接薄弱,使得少量细菌能够转移到血液循环系统,从而暴露于胎盘中。同时,树突状细胞(dendritic cell, DC)能够积极地穿透肠上皮并从肠腔中摄取细菌。这些载有细菌的 DC 可以通过肠淋巴管进入肠系膜淋巴结,由于在黏膜相关淋巴组织

系统中存在淋巴细胞循环,因此,一旦附着在 DC 上并转移到淋巴系统,细菌就会扩散到全身的其他地方^[18]。此外,有证据表明,胃肠道和阴道微生物群可因解剖位置而相互作用。例如,GBS 携带源是直肠,而阴道中产生乳酸的乳酸杆菌调节 GBS 的阴道运输^[18]。

同样,胎盘和口腔中微生物群落的相似性,提示口腔微生物群是胎盘微生物群的来源之一,并且从口腔微生物群中检测到的细菌 DNA 与致病链球菌属和梭杆菌属有关,其常参与胎膜早破、早产、流产和发育中的胎儿死亡^[19]。动物研究也证实了口腔细菌向胎盘的传递。将人类唾液和龈下菌斑样本注射到怀孕小鼠的尾静脉中,随后在胎盘中发现的细菌 DNA 与唾液和菌斑样本中的细菌群落的 DNA 极为相似^[20]。此外,在 Gomez-Arango 等^[21]的研究中,主成分分析的四个生态位(代表母体肠道、胎盘、母体口腔和婴儿口腔微生物群)证明了不同位点的不同理化特性在确定细菌组成中的关键作用($r=0.88, P=0.001$),当比较生态位之间的细菌群落差异时,发现与胎盘和母体肠道微生物群相比,母体和新生儿口腔微生物群之间的细菌群落差异较小。细菌来源追踪分析表明,新生儿口腔微生物群主要由母体口腔微生物群(65.35%)和来源不明的微生物群(31.56%)组成。这表明,当发生牙齿损伤或外科手术以及炎症(如牙龈炎)时的口腔条件可使得唾液和龈下微生物群暴露在循环系统中,从而向宫腔内的机会迁移是可能存在的。

值得注意的是,在不同的研究中发现的胎盘微生物群落并不一致。这些发现的差异性可以用实验所收集的胎盘组织部位的不同来解释。研究发现的胎盘和口腔微生物组之间相似使用的样品是绒毛膜绒毛,而肠杆菌科存在蜕膜样品中,阴道微生物组则存在于整个胎盘样品中。胎膜和胎盘蜕膜板在细菌多样性和丰度方面存在差异,表明正常妊娠胎盘中的微生物群落表现出空间变化的特征^[22]。

3 母胎传递的影响因素

3.1 产前应激

肠-脑间的沟通是通过肠道微生物和心理神经免疫学通路之间的相互作用发生的,包括免疫(细胞因子)、内分泌(下丘脑-垂体-肾上腺)和神经(迷走神经)通路。动物研究的结果表明,产前压力暴露会改变怀孕母鼠肠道和阴道微生物群。同时,母体阴道微生物群的变化也可能部分介导产前压力对子代肠道菌群定植和神经系统发育的影响^[23]。关于婴儿粪便微生物群的组成,双歧杆菌属和拟杆菌属更有意义,因为母乳喂养和阴道分娩婴儿的粪便微生物群通常具有这些属的高丰度特征^[1]。据报道双歧杆菌和拟杆菌会受到产前应激暴露的影响。在一项前瞻性队列研究中,暴露于母体慢性产前心理压力或妊娠早中期母体头发高浓度皮质醇中的婴儿,其肠

道中潜在的促进健康的双歧杆菌和乳酸菌丰度会降低^[24]。肠道微生物群对温度变化很敏感,从寒冷暴露环境中移植的肠道微生物可增加胰岛素的敏感性,并增加肠道吸收能力。此外,产前冷应激还可以改变小鼠及其子代肠道微生物群落组成。研究表明,产前冷应激显著减少雄性后代肠道中毛螺菌科和普雷沃氏菌科,相比之下,在雌性后代中,产前冷应激显著上调了乳酸菌和拟杆菌^[25]。拟杆菌和乳酸菌可产生大量的 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)。已证实,喂食鼠李糖乳杆菌可以增加小鼠海马区的 GABA 受体以及大脑 GABA 水平,并减少压力引起的焦虑和抑郁相关行为^[25-26]。因此,可以推测产前冷应激所诱导子代肠道拟杆菌和乳杆菌增多也可增加后代的 GABA 水平。

3.2 抗生素

越来越多的证据表明,母体产时抗生素预防 (intrapartum antibiotic prophylaxis, IAP) 对子代肠道菌群可产生短期或长期的影响。在一项横断面试验研究中^[27],使用下一代测序对 33 例 1~2 个月大的婴儿的肠道微生物群进行分析,发现优势菌属为双歧杆菌,其次为拟杆菌和梭菌,暴露于母体 IAP 的婴儿体内肠道菌群 β 多样性指数差异显著,双歧杆菌的相对丰度明显低于未暴露组。在分层分析中,接受头孢唑啉治疗的剖宫产组和接受氨苄西林治疗的阴道分娩组之间的双歧杆菌丰度没有显著差异。在阴道分娩组中,母亲接受抗生素治疗和未接受抗生素治疗,其婴儿之间有显著差异,表明产妇在分娩时使用抗菌药物对子代肠道微生物群的影响强于分娩方式,尤其是对健康婴儿肠道中占主导地位的双歧杆菌的定植。此外,有研究发现,产妇 IAP 是最初新生儿口腔微生物群的关键调节因素^[21]。比较暴露于母体 IAP 的婴儿和未暴露的婴儿的主要成分分析图,发现两组之间差异显著 ($r = 0.21, P = 0.02$)。抗生素暴露后肠道中变形杆菌科大量存在,而链球菌科和乳杆菌科在未暴露的新生儿中占优势。用定量聚合酶链反应分析了婴儿口腔微生物样本中 5 种 β -内酰胺酶类抗生素耐药基因 Vim-1、Cmy-2、Oxa-1、Shv 和 Tem 的表达,发现 26% 暴露的新生儿表达 Vim-1 抗生素抗性基因。然而,从这项研究中,无法确定由母体 IAP 引起的新生儿口腔微生物群改变的持续时间以及是否干扰肠道发育。关于 IPA 对子代肠道菌群影响的持续时间问题,在 Coker 等^[28] 研究中,发现使用的抗生素种类不同对婴儿肠道微生物群会产生不同的影响,多类抗生素的影响似乎不会持续超过 6 周,青霉素在生命的第 1 年具有最持久的影响。此外,母乳喂养可以改变 IAP 诱导的子代肠道菌群变化。3 个月时,无论是否母乳喂养, IAP 暴露的婴儿均缺乏拟杆菌门菌。然而,到 1 岁时,这一缺陷主要存在于 3 个月时未进行纯母乳喂养的 IAP 暴露的婴儿中。暴露于 IAP 的婴儿肠道中厚壁菌门的含

量也有所增加,这种差异在 3 个月时未进行纯母乳喂养的婴儿中持续 1 年^[29]。关于妊娠中期的产前抗生素应用的研究相对较少,妊娠中期,胎儿消化道快速发育,可能是母体微生物群免疫代谢程序的一个敏感窗口期。有研究发现妊娠中期抗生素暴露分别与婴儿 3 个月和 12 个月时肠道微生物组中 13 种和 17 种细菌扩增子序列变异的丰度的差异相关^[30]。

3.3 饮食

有数据表明,母亲妊娠期饮食可影响婴儿肠道微生物群,并因分娩方式而异^[31]。在多项逻辑回归分析中,在阴道分娩的婴儿中,母体孕期水果摄入量增加与婴儿肠道中链球菌/梭菌属增加相关 [2.73 (95% CI 1.36-5.46)],而在剖宫产分娩的婴儿中,其特征是双歧杆菌属、高梭菌属、低链球菌属、乳球菌属以及肠杆菌科的丰度高。母亲孕期摄入乳制品增加与剖宫产出生的婴儿肠道中高梭菌属增加相关 [2.36 (95% CI 1.05-5.30)]。在对 81 对母婴进行的纵向研究中,比较了饮食不同于平均值的一组母亲所生婴儿的胎粪中菌群,发现与母体产前低脂肪饮食相比,妊娠期间高脂肪饮食与婴儿肠道菌群改变有关,包括持续 4~6 周龄的拟杆菌减少^[32]。与之研究相似,在动物研究中也证实了母体妊娠期间饮食会干扰子代肠道菌群组成。在小鼠模型中^[33],低质量的产前饮食干扰了微生物群的垂直传播。例如,缺乏膳食纤维的产前饮食会降低母亲和后代体内微生物的多样性和纤维降解类群的丰度,并且其多样性的减少经过 4 代的繁殖而成,并不能通过高纤维饮食来纠正。

3.4 胎龄

与年龄匹配的足月婴儿相比,早产儿肠道微生物多样性较低,医院获得的潜在病原微生物的定植增加,使得早产儿易患肠道感染和其他疾病。与足月新生儿相比,早产新生儿的肠球菌、肠杆菌、乳酸杆菌、葡萄球菌增加,拟杆菌、双歧杆菌减少^[2]。Chemikova 等^[34] 认为,胎龄对肠道微生物群多样性影响显著,该研究中早产儿的 Simpson 指数为 0.35,极早产儿为 0.65。此外,双歧杆菌的肠道定植在早产儿中也被证明是延迟的。一项前瞻性研究显示,胎龄 <33 周的婴儿似乎会损害双歧杆菌定植^[35]。在人体肠道中真菌的最初定植方面,Willis 等^[36] 研究发现,真菌的 α 多样性明显随着胎龄的增加而增加。早产儿和足月儿真菌群落的相对组成不同,早产儿主要是酵母菌群,其他真菌类群占指定读数的 1/4 不到,并且与早产儿相比,足月儿肠道真菌生物群较少受到单一物种的支配。酵母菌和多孔菌仍占妊娠晚期婴儿真菌一半左右,但随着胎龄的增加,其他小类群更为普遍。这可能是由于胎龄较小的新生儿免疫系统不成熟,肠道屏障尤其易受外界病原体的影响,额外的危险因素(如侵入性设备、手术、长时间住院)都可能导致肠道菌群异常。

4 小结

正如前面所讨论的,人体微生物群落的定植可能始于宫内,并且母体环境(产前应激、抗生素等)将对其产生一定影响。对宫内微生物的起源及对胎儿的定植的复杂机制仍知之甚少,微生物群落的改变与疾病的因果关系也尚未明确。一旦这些问题得到有效解决,基于人体微生物组的知识,未来可能为识别新的疾病特异性生物标记开辟道路,或者开发靶向治疗,以期通过调控微生物群,维持机体健康。未来的研究需在实验中进行充分的控制,实施严格的、有效的样本收集技术,以排除潜在的污染。此外,由于宏基因组学的局限性,未来的研究有必要将包括培养方法在内的其他微生物学研究方法(如元转录组学、宏蛋白质组学和代谢组学)与之相结合,以期结果更加准确。

【参考文献】

- [1] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(1):14.
- [2] Lee JK, Loh THT, Ramadas A, et al. Exploring the role of gut bacteria in health and disease in preterm neonates [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 7(19):6963.
- [3] Yang H, Zhang J, Xue Z, et al. Potential pathogenic bacteria in seminal microbiota of patients with different types of dysspermatism [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1):6876.
- [4] Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene [J]. *PeerJ*, 2016, 4(1):e1602.
- [5] Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6:23129.
- [6] Martinez KA, Romano-Keeler J, Zackular JP, et al. Bacterial DNA is present in the fetal intestine and overlaps with that in the placenta in mice [J]. *PLOS One*, 2018, 13(5):e0197439.
- [7] Romano-Keeler J, Moore DJ, Wang CL, et al. Early life establishment of site-specific microbial communities in the gut [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(2):192-201.
- [8] Theis KR, Romero R, Winters AD, et al. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2019, 220(3):267. e1-267. e39.
- [9] De Goffau-mc, Lager S, Sovio U, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens [J]. *Nature*, 2019, 572(7769):329-334.
- [10] Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, et al. 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.
- [11] Theis KR, Romero R, Greenberg JM, et al. No consistent evidence for microbiota in murine placental and fetal tissues [J]. *mSphere*, 2020, 5(1):e00919-e00933.
- [12] Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Planting the seed: origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota [J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2017, 43(3):352-369.
- [13] Sophia ML, Kristina MW, Tina F, et al. Parallel detection of lactobacillus and bacterial Vaginosis-Associated bacterial DNA in the chorioamnion and vagina of pregnant women at term [J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(16):2702-2710.
- [14] Randis TM, Gelber SE, Hooven TA, et al. Group B streptococcus β -hemolysin/cytolysin breaches maternal-fetal barriers to cause preterm birth and intrauterine fetal demise in vivo [J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2014, 210(2):265-273.
- [15] Kothary V, Doster RS, Rogers LM, et al. Group B streptococcus induces neutrophil recruitment to gestational tissues and elaboration of extracellular traps and nutritional immunity [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7:19.
- [16] Ardisson AN, De La Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth [J]. *PLOS One*, 2014, 9(3):e90784.
- [17] Younge N, McCann JR, Ballard J, et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(19):127806.
- [18] Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, et al. Review: maternal health and the placental microbiome [J]. *Placenta*, 2017, 54:30-37.
- [19] Olaniyi KS, Moodley J, Mahabeer Y, et al. Placental microbial colonization and its association with pre-eclampsia [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10:413.
- [20] Fardini Y, Chung P, Dumm R, et al. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection [J]. *Infection and Immunity*, 2010, 78(4):1789-1796.
- [21] Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. Antibiotic treatment at delivery shapes the initial oral microbiome in neonates [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7:43481.
- [22] Chen HJ, Gur TL. Intrauterine microbiota: missing, or the missing Link? [J]. *Trends in Neurosciences*, 2019, 42(6):402-413.
- [23] Jašarević E, Howard CD, Misić AM, et al. Stress during pregnancy alters temporal and spatial dynamics of the maternal and offspring microbiome in a sex-specific manner [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7:44182.
- [24] Aatsinki AK, Keskitalo A, Laitinen V, et al. Maternal prenatal psychological distress and hair cortisol levels associate with infant fecal microbiota composition at 2.5 months of age [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 119:104754.
- [25] Zheng J, Zhu T, Wang L, et al. Characterization of gut microbiota in prenatal cold stress offspring rats by 16S rRNA sequencing [J]. *Animals: an Open Access Journal From MDPI*, 2020, 10(9):1619.
- [26] Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, et al. Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1):14112.
- [27] Imoto N, Morita H, Amanuma F, et al. Maternal antimicrobial use at

- delivery has a stronger impact than mode of delivery on bifidobacterial colonization in infants; a pilot study [J]. *Perinatol*, 2018, 38(9):1174-1181.
- [28] Coker M, Hoen A, Dade E, et al. Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study [J]. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2020, 127(2):217-227.
- [29] Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of Life: a prospective cohort study [J]. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2016, 123(6):983-993.
- [30] Zhang M, Differding MK, Benjamin-Neelon SE, et al. Association of prenatal antibiotics with measures of infant adiposity and the gut microbiome [J]. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2019, 18(1):18.
- [31] Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1):109.
- [32] Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet [J]. *Genome Medicine*, 2016, 8(1):77.
- [33] Sonnenburg ED, Smits S, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations [J]. *Nature*, 2016, 529(7585):212-215.
- [34] Chernikova DA, Madan JC, Housman ML, et al. The premature infant gut microbiome during the first 6 weeks of Life differs based on gestational maturity at birth [J]. *Pediatric Research*, 2018, 84(1):71-79.
- [35] Butel MJ, Suau A, Campeotto F, et al. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2007, 44(5):577-582.
- [36] Willis KA, Purvis JH, Myers ED, et al. Fungi form interkingdom microbial communities in the primordial human gut that develop with gestational age [J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2019, 33(11):12825-12837.
- (收稿日期:2021-01-06 编辑:吕永胜)
-
- (上接第 16 页)
- [22] Dubinsky V, Poehlmann TG, Suman P, et al. Role of regulatory and angiogenic cytokines in invasion of trophoblastic cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(3):193-199.
- [23] Chakraborty D, Cui W, Rosario GX, et al. HIF-KDM3A-MMP12 regulatory circuit ensures trophoblast plasticity and placental adaptations to hypoxia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(46):E7212-E7221.
- [24] Zhang Z, Li PY, Wang Y, et al. Hypoxia-induced expression of CXCR4 favors trophoblast cell migration and invasion via the activation of HIF-1 α [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3):1508-1516.
- [25] Fujita D, Tanabe A, Sekijima T, et al. Role of extracellular signal-regulated kinase and AKT cascades in regulating hypoxia-induced angiogenic factors produced by a trophoblast-derived cell line [J]. *J Endocrinol*, 2010, 206(1):131-140.
- [26] Fukushima K, Murata M, Hachisuga M, et al. Hypoxia inducible factor 1 alpha regulates matrigel-induced endovascular differentiation under normoxia in a human extravillous trophoblast cell line [J]. *Placenta*, 2008, 29(4):324-331.
- [27] Wu DC, Chen XJ, Wang L, et al. Hypoxia-induced microRNA-141 regulates trophoblast apoptosis, invasion, and vascularization by blocking CXCL12 β /CXCR2/4 signal transduction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116:108836.
- [28] Wang N, Feng YL, Xu JJ, et al. miR-362-3p regulates cell proliferation, migration and invasion of trophoblastic cells under hypoxia through targeting Pax3 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99:462-468.
- [29] Anton L, Dev A, Polyak E, et al. HIF-1 α stabilization increases mir-210 eliciting first trimester extravillous trophoblast mitochondrial dysfunction [J]. *Front Physiol*, 2019, 10:699.
- [30] Zhao Hui, Narasimhan P, Kalish F, et al. Dysregulation of hypoxia-inducible factor-1 α (Hif1 α) expression in the Hmox1-deficient placenta [J]. *Placenta*, 2020, 99:108-116.
- [31] Kenchegowda D, Natale B, Lemus MA, et al. Inactivation of maternal Hif-1 α at mid-pregnancy causes placental defects and deficits in oxygen delivery to the fetal organs under hypoxic stress [J]. *Dev Biol*, 2017, 422(2):171-185.
- [32] Caniggia I, Winter JL. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies--a review [J]. *Placenta*, 2002, 23(suppl A):S47-57.
- [33] Yu N, Wu JL, Xiao J, et al. HIF-1 α regulates angiogenesis via Notch1/STAT3/ETBR pathway in trophoblastic cells [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(24):3502-3512.
- [34] Kosovic I, Prusac I K, Mestrovic Z, et al. HIF-1 α immunohistochemical expression in decidual cells, villous and extravillous trophoblast in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2020, 21:176-178.
- [35] Zhao LN, Ma RX, Zhang L, et al. Inhibition of HIF-1 α -mediated TLR4 activation decreases apoptosis and promotes angiogenesis of placental microvascular endothelial cells during severe pre-eclampsia pathogenesis [J]. *Placenta*, 2019, 83:8-16.
- [36] Li LJ, Huang Q, Zhang N, et al. miR-376b-5p regulates angiogenesis in cerebral ischemia [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1):527-535.
- [37] Li LJ, Wang MY, Mei ZJ, et al. lncRNAs HIF1A-AS2 facilitates the up-regulation of HIF-1 α by sponging to miR-153-3p, whereby promoting angiogenesis in HUVECs in hypoxia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96:165-172.
- [38] Ge LH, Wang YY, Cao Y, et al. MiR-429 improved the hypoxia tolerance of human amniotic cells by targeting HIF-1 α [J]. *Biotechnol Lett*, 2018, 40(11-12):1477-1486.
- (收稿日期:2020-11-03 编辑:杨叶)