

妊娠前后阴道、宫颈微生态变化与妊娠特有疾病

黄振宇, 廖秦平*

基金项目: 国家自然科学基金委员会重点仪器研发项目(项目编号: 61927819); 北京市自然科学基金委员会面上项目(项目编号: 7202239)

作者单位: 102218 北京, 清华大学附属北京清华长庚医院, 清华大学临床医学院

作者简介: 黄振宇, 毕业于清华大学临床医学专业, 博士研究生, 主任医师, 副教授, 主要研究方向为高危妊娠、产科相关感染性疾病。廖秦平, 主任医师, 教授, 博士生导师, 清华大学长聘教授, 清华长庚医院妇儿部部长, 北京女医师协会会长, 主要研究方向为妇科感染、肿瘤、性学, 曾获北京市三八红旗手、北京市科学技术三等奖、教育部科技进步奖二等奖、全国妇幼健康科学技术奖科技成果奖二等奖

* 通信作者, E-mail: 13701124527@163.com

【关键词】妊娠; 下生殖道; 微生态

【中图分类号】R 714

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)11-026-03

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.09

女性阴道是一个半封闭的腔道, 分布着不同种属的微生物, 这些微生物的比例高达人类细菌总数的 9%^[1]。微生物与阴道解剖、局部免疫和机体内分泌共同构建起阴道微生态体系^[2], 稳定的微生态环境对维持女性生殖健康具有重要作用。在女性妊娠的特殊阶段, 由于激素和免疫系统的变化, 生殖道的微生物菌群种类和数量也会发生相应的调整, 这些改变不仅影响孕妇的生殖健康, 还可能对胎儿的生长发育产生影响。因此, 研究妊娠前后阴道、宫颈微生态的改变, 对于维护母婴健康具有重要意义。

1 非妊娠期女性阴道、宫颈微生态

下生殖道的微生态环境一直是科学家们研究的重点。健康女性阴道中存在包括乳杆菌、肠球菌、表皮葡萄球菌、加德纳菌等专性和兼性厌氧菌, 以及原虫、病毒、支原体和真菌在内的 50 多种微生物。兼性厌氧乳杆菌属(*Lactobacillus* spp.) 是一种革兰阳性杆菌, 在健康育龄期女性的阴道环境中占优势, 其通过不同的生物学作用保护阴道抵御病原微生物的侵入^[3], 包括: 阴道上皮细胞内的糖原在 α -淀粉酶作用下分解成麦芽糖和麦芽三糖, 供乳杆菌用于新陈代谢产生乳酸, 维持阴道的酸性环境; 产生过氧化氢杀灭致病菌; 在阴道黏膜表面形成保护性菌膜; *L. crispatus* 和 *L. gasseri* 可产生细菌素或细菌素基因, 抑制克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌或肠球菌等有害菌的生长; 刺激阴道局部非特异性免疫作用。借助高通量测序技术, 目前对人体阴道微生态菌群(human vaginal microbiota, VMB)的认识跨入到

一个更精准的时代。根据阴道不同优势的乳酸杆菌属将女性生殖道菌群类型(community state types, CST-s)分为五大型^[46], 分别是: CST-I (*L. crispatus*)、CST-II (*L. gasseri*)、CST-III (*L. iners*) 和 CST-V (*L. jensenii*), CST-IV 乳酸杆菌丰度降低, 通常由其他厌氧菌和兼性厌氧菌组成。之后 Ravel 等^[7]的研究提示, 健康女性阴道优势菌在不同种族中存在明显差异。从目前的文献资料归纳出多种内外因素均可影响 VMB, 如月经周期、遗传、年龄、雌激素、抗生素、卫生状态、饮食、性生活、压力等。当上述因素导致的阴道内乳杆菌属为优势菌的主导地位被其他致病微生物替代, 即发生不同程度的阴道微生态失调, 导致阴道感染性疾病, 威胁女性生殖健康。因此对于此类疾病的治疗提出了抗菌-修复-恢复微生态的新理论。

2 妊娠期女性阴道、宫颈微生态改变及其影响因素

妊娠期雌激素水平上升, 增加细胞内糖原含量, 促进乳酸菌生长, 降低阴道的 pH。无论是基于传统的培养方式还是现今的分子生物学技术, 均证实妊娠期健康女性阴道内 α 多样性降低、乳杆菌数量进一步增加^[8-10]。笔者团队的研究发现健康足月女性宫颈和阴道的微生物菌群高度相似, 以乳杆菌为优势菌^[11]。目前认为随着妊娠的进展, 孕妇会从一种乳酸杆菌属为优势转变为另一种乳酸杆菌属为主, 其中非洲裔女性妊娠早期到晚期菌型变化波动最大, 与非妊娠女性相比, 妊娠期间的阴道微生态稳定性更强, 尤其在孕早期以卷曲乳杆菌为主导菌型时最为稳定^[10]。妊娠期阴道中优势乳杆菌在不

同种族也有所不同^[12]。有学者收集 464 例白人、360 例黑人孕妇孕期的阴道拭子样本,研究结果发现黑人女性阴道菌群 α 多样性更高、惰性乳酸杆菌丰度更高,而卷曲乳酸杆菌丰度更低,这部分人群自发性早产风险更高,同时研究提示经济状况、教育程度、婚姻、年龄、阴道盥洗等因素都与妊娠期阴道菌群结构存在关联^[13]。有学者对冠状病毒对妊娠期间阴道菌群的影响也展开了研究,共纳入 19 例感染新冠病毒和 28 例未感染的孕妇,采集阴道拭子,微生物多样性分析结果提示患有新冠肺炎的女性阴道菌群中 α 多样性增高,在感染组中,4 种乳酸杆菌,即卷曲乳酸杆菌、惰性乳杆菌、加氏乳杆菌和詹氏乳杆菌的相对丰度均低于未感染的孕妇,而类杆菌门丰度增加;中/重度感染患者的脲原体丰度高于无症状/轻度感染者^[14],由此推论,也许新冠病毒借助对阴道菌群的改变从而导致不良妊娠结局,这种连带效应背后隐藏的机制还需进一步探索。这些研究提示,妊娠期阴道菌群以乳酸菌为主、菌群多样性降低、代谢功能简化,乳杆菌的种类是决定妊娠期阴道菌群稳定性的关键因素。*L. crispatus* 可促进正常阴道菌群的稳定性,能更好地抵抗感染,有利于母婴健康,妊娠期阴道菌群变化与年龄、种族、妊娠周数、健康状态有关。

3 妊娠期阴道、宫颈微生态与妊娠特有疾病

存在躯体各部位的微生物与人体之间形成相互依存、相互协调又相互制约的关系,通过调节宿主代谢、内分泌和免疫等方面的作用,可影响人体健康。妊娠期间阴道微生态的菌群改变也会对母体及其胎儿产生不同程度的影响。

3.1 妊娠期阴道炎

分泌过氧化氢的乳杆菌在妊娠期下生殖道占主导地位,制约、协调其他微生物的生长,发挥维持阴道微生态平衡的重要作用。微生态失衡可导致病原微生物的入侵和繁殖,增加孕期阴道炎、宫颈炎等下生殖道感染性疾病的风险。妊娠期阴道感染性疾病的主要来源是条件致病菌,例如:加德纳菌、大肠杆菌、类杆菌、金黄色葡萄球菌、B 族链球菌、假丝酵母菌、滴虫等。笔者团队对妊娠期常见阴道炎进行总结,发现孕期阴道炎总体发病率低于非孕期人群,但外阴阴道假丝酵母菌病孕期发病率明显高于非孕期,同时需氧菌性阴道炎发病率在晚孕期有升高趋势,因此提示全孕期都要加强对于外阴阴道假丝酵母菌病的诊断和治疗,提高对孕晚期的需氧菌性阴道炎的重视和规范诊治,改善围生期的不良母儿结局^[15]。由于早产的发生率在普通孕妇和无症状细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)经治疗的孕妇中没有差异,且有关宫内胎儿暴露在药物下是否有危害的证据并不确定,因此权威期刊 JAMA 的多篇文章建议不对早产低风险孕妇进行 BV 筛查^[16]。我国中华医学会妇产科学分会感染疾病协作组也提出对于孕期 BV 的管理要权衡筛查的获益和风险,无症状孕妇无需常规筛查^[17]。由

于妊娠期阴道菌群原本就存在种族差异性,并与社会经济情况息息相关,对于我国现有卫生资源不均衡的状况,制定个体化的筛查模式或许才是权宜之计。

3.2 早产和胎膜早破

阴道微生物菌群异常的上行感染是流产、早产和胎膜早破的主要危险因素之一。与早产相关的最常见病原菌是加德纳菌、人型支原体、解脲支原体、拟杆菌属、坏疽梭杆菌等。BV 的孕妇早产和晚期流产的风险分别增加了 2 倍和 6 倍^[18],BV 相关细菌导致女性流产风险最大^[19]。国内有研究通过收集 624 例孕妇和 365 例非孕妇的阴道分泌物检测结果结合妊娠结局,发现胎膜早破的发生与 BV、需氧菌性阴道炎有显著相关性^[20]。动物实验证实阴道加德纳菌诱导宫颈阴道分泌物和羊水中 IL-6 水平增加,同时宫颈中其他已知的促炎细胞因子和趋化因子的基因表达增加,并通过诱导宫颈钙黏蛋白生成增加和胶原改变使得宫颈重塑,最终影响宫颈生物力学特性,导致流产和早产^[21]。有研究提示与足月分娩的妇女相比,早产妇女在妊娠 15~20 周阴道微生物组的多样性往往较低,随后有明显升高,而足月产的孕妇阴道微生物多样性显示出相反的趋势^[22]。Buck 教授团队收集了 597 例不同遗传背景的孕妇的 12 039 个样本,运用 16sRNA、宏基因组、宏转录组、细胞因子等多组学方法,并对其中的 45 例早产孕妇和 90 例足月孕妇进行了纵向分析,发现与早产相关微生物的代谢物存在着种群差异,推测是由于微生物产生的短链脂肪酸促进炎症从而导致早产的发生,此结果一经发表为全球早产预测因子的研究带来了新启示^[23]。随后,Feehily 等^[24]研究发现足月产组卷曲乳酸杆菌丰度增加,CST-IV 和 CST-V 的女性发生早产的风险增高;甚至有学者提出通过菌种丰度可预测胎膜早破的早产^[25]。从菌群的功能上看,足月产组和早产组女性阴道生化代谢功能呈现显著区别。近期有学者将阴道菌群和代谢产物结合人工智能深度学习建立了早产风险预测模型,并得到了很好的验证^[26]。上述这些研究提示妊娠期阴道菌群的研究是早产及其预测的一个新方向。如上研究均为 BV 增加早产发生增添了新证据,因此更需要提高对于妊娠期 BV 的重视,其筛查和治疗策略应进行重新审视。

4 妊娠期阴道、宫颈微生态的维护与干预

妊娠期由于生理变化导致阴道宫颈微生态发生改变,容易出现微生态失衡。为了维护母婴健康,应重视妊娠期阴道宫颈微生态的维护与干预。主要措施应包括:① 健康教育,对孕妇进行生殖健康和微生态知识的宣传教育,提高孕妇的自我保健意识;② 保持良好的生活习惯,保持外阴清洁干燥,避免过度清洁和滥用抗生素。同时,保持良好的作息和饮食习惯;③ 规范的围产保健检查,及时发现并治疗生殖道感染等异常情况;④ 规范的药物治疗,对于有生殖道感染症状的孕妇,应在医生指导下进行适当的药物治疗;⑤ 益生菌补充:适量

补充益生菌是否可以维持阴道内环境的稳定目前研究结论尚不一致,但在维护肠道菌群稳定方面的作用得到肯定,从某种程度上可改善围产结局。

随着微生物各种检测技术的发展,人类研究微生物的能力进一步提高,不仅证实基于培养法研究中已知的东西还进一步延伸。目前较为明确的研究结果证实了妊娠期阴道菌群中卷曲乳杆菌为最佳有益菌;同时早产与阴道菌群紊乱、结构异常存在关联,但其机制尚未被阐明,更为遗憾的是许多试图通过干预阴道菌群而降低早产风险的研究结果均不一致。因此运用微生物组学、代谢组学、免疫组学等多种方法,对母、胎双方同时进行研究,从生殖道、肠道两方面进行多维度的跨专业研究,或许能深度揭示产生疾病的机制并为女性安全妊娠展现更为广阔的前景。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction [J]. *Reprod Med Biol*, 2019, 18(1): 40-50.
- [2] 廖秦平. 女性阴道微生态及阴道微生态评价 [J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(2): 6-8.
- [3] Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology [J]. *The Journal of Physiology*, 2017, 595(2): 451-463.
- [4] Elena S, Roos A, Raluca D, et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age-sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? [J]. *PloS One*, 2013, 8(4): e60670.
- [5] Ling ZX, Kong JM, Liu F, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis [J]. *BMC Genomics*, 2010, 11(1): 488.
- [6] Hans V, Rita V, Geert C, et al. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora [J]. *BMC Microbiology*, 2009, 9(1): 116.
- [7] Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(1): 4680-4687.
- [8] Romero R, Hassan SS, Gajer P, 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.
- [9] MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8988.
- [10] Serrano MG, Parikh HI, Brooks JP, et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(6): 1001-1011.
- [11] Li M, Huang ZY, Tao Z, et al. The role of upper and lower genital tract microbiota alterations in term chorionamnionitis: a prospective study [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1069254.
- [12] MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8988.
- [13] Sun S, Serrano MG, Fettweis JM, et al. Race, the vaginal microbiome, and spontaneous preterm birth [J]. *mSystems*, 2022, 7: e0001722.
- [14] Celik E, Ozcan G, Vatansever C, et al. Alterations in vaginal microbiota among pregnant women with COVID-19 [J]. *J Med Virol*, 2023, 95: e28132.
- [15] 黄振宇, 张蕾, 尚梦远, 等. 早孕期和晚孕期阴道微生态菌群的研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(3): 3.
- [16] Force UPST, Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnant persons to prevent preterm delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *JAMA*, 2020, 323(13): 1286-1292.
- [17] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 细菌性阴道病诊治指南(2021 修订版) [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(1): 3-6.
- [18] DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, 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.
- [19] DB N, AL H, G W, et al. First trimester levels of BV-associated bacteria and risk of miscarriage among women early in pregnancy [J]. *Maternal and Child Health Journal*, 2015, 19(12): 2682-2687.
- [20] Han C, Li H, Han L, et al. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(2): 233-239.
- [21] Sierra Luz-Jeanette, Brown AG, Barilá GO, et al. Colonization of the cervicovaginal space with *Gardnerella vaginalis* leads to local inflammation and cervical remodeling in pregnant mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13: e0191524.
- [22] Haque MM, Merchant M, Kumar PN, et al. First-trimester vaginal microbiome diversity: a potential indicator of preterm delivery risk [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 16145.
- [23] Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The vaginal microbiome and preterm birth [J]. *Nat Med*, 2019, 25: 1012-1021.
- [24] Feehily C, Crosby D, Walsh CJ, et al. Shotgun sequencing of the vaginal microbiome reveals both a species and functional potential signature of preterm birth [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2020, 6: 50.
- [25] Zhang XA, Zhai QZ, Wang JF, et al. Variation of the vaginal microbiome during and after pregnancy in chinese women [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2022, 20: 322-333.
- [26] Kindschuh WF, Baldini F, Liu MC, et al. Preterm birth is associated with xenobiotics and predicted by the vaginal metabolome [J]. *Nat Microbiol*, 2023, 8: 246-259.

(收稿日期: 2024-01-02 编辑: 吕永胜)