

先兆流产患者阴道微生态与机体炎症水平的关系及对不良妊娠结局的影响

马娜¹, 马晓红^{1*}, 杨晓花²

作者单位: 710061 陕西 西安, 西北妇女儿童医院, 1. 计划生育科; 2. 妇科

作者简介: 马娜, 毕业于延安大学, 本科, 副主任医师, 主要研究方向为妇科及计划生育

* 通信作者, E-mail: 546990062@qq.com

【摘要】目的 分析先兆流产患者阴道微生态与机体炎症水平的关系及对不良妊娠结局的影响。**方法** 采取回顾性研究, 选择 2020 年 2 月至 2023 年 2 月西北妇女儿童医院的 82 例先兆流产患者作为研究对象。患者均接受阴道微生态检测及炎症因子检测, 记录并比较患者妊娠结局情况, 根据阴道微生态判断标准将患者分为异常组($n=57$)、正常组($n=25$)。采用双变量相关性 Pearson(N) 分析先兆流产患者阴道微生态与机体炎症水平的关系; 采用二元 Logistic 回归分析先兆流产患者阴道微生态、机体炎症水平与不良妊娠结局的关系。**结果** 异常组厚壁菌门、梭杆菌门相对丰度低于正常组, 放线菌门、变形菌门、拟杆菌门及其他相对丰度高于正常组($P<0.05$); 异常组乳酸杆菌属、其他相对丰度低于正常组, 加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属相对丰度高于正常组($P<0.05$); 异常组 TNF- α 、IL-2 水平高于正常组, IL-4、IL-10 水平低于正常组($P<0.05$)。采用双变量相关性 Pearson(N) 分析结果显示, 厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属与 TNF- α 、IL-2 呈负相关($r<0, P<0.05$), 放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属与 TNF- α 、IL-2 呈正相关($r>0, P<0.05$); 厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属与 IL-4、IL-10 呈正相关($r>0, P<0.05$), 放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属与 IL-4、IL-10 呈负相关($r<0, P<0.05$)。异常组不良妊娠结局发生率高于正常组($P<0.05$); 不良妊娠组自然流产史、黄体功能不全、甲状腺功能减退、阴道微生态异常患者占比高于良好妊娠组, TNF- α 、IL-2 水平高于良好妊娠组, IL-4、IL-10 水平低于良好妊娠组($P<0.05$)。行二元 Logistic 回归分析结果显示, 自然流产史、甲状腺功能减退、阴道微生态异常、TNF- α 、IL-2 高表达是先兆流产患者不良妊娠结局的危险因素($OR>1, P<0.05$); IL-4、IL-10 高表达是其保护因素($OR<1, P<0.05$)。**结论** 先兆流产患者阴道微生态与机体炎症水平关系密切, 阴道微生态异常是造成患者不良妊娠结局的危险因素。

【关键词】 先兆流产; 阴道微生态; 不良妊娠结局; 炎症

【中图分类号】 R 711

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2024)12-061-06

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.12.15

The relationship between vaginal microbiota and inflammation levels in patients with threatened miscarriage and its impact on adverse pregnancy outcomes

Ma Na¹, Ma Xiaohong^{1*}, Yang Xiaohua²

1. Department of Family Planning; 2. Department of Gynecology, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi 710061, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: 546990062@qq.com

【Abstract】Objective To analyze the relationship between vaginal microbiota and inflammation levels in patients with threatened miscarriage and its impact on adverse pregnancy outcomes. **Methods** A retrospective study was conducted, selecting 82 patients with threatened miscarriage who were admitted to the Northwest Women and Children's Hospital from February 2020 to February 2023 as the study subjects. All patients underwent vaginal microbiota testing and inflammatory factor testing, and their pregnancy outcomes were recorded and compared, according to the criteria of vaginal microecology, the patients were divided into abnormal group ($n=57$) and normal group ($n=25$). Used bivariate correlation Pearson (N) analysis to investigate the relationship between vaginal

microbiota and inflammation levels in patients with threatened miscarriage; used binary Logistic regression to analyze the relationship between vaginal microbiota, body inflammation levels, and adverse pregnancy outcomes in patients with threatened miscarriage.

Results The relative abundance of Firmicutes and Clostridium in the abnormal group was lower than that in the normal group, while the relative abundance of Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes, and other phyla was higher than that in the normal group ($P < 0.05$); The relative abundance of Lactobacillus and other bacteria in the abnormal group was lower than that in the normal group, while the relative abundance of Gardnerella, Bifidobacteria, and Prevotella was higher than that in the normal group ($P < 0.05$); abnormal group TNF- α , the levels of IL-2 were higher than those of the normal group, while the levels of IL-4 and IL-10 were lower than those of the normal group ($P < 0.05$). The results of bivariate correlation Pearson (N) analysis showed that Firmicutes, Clostridium, Lactobacillus were associated with TNF- α , IL-2 showed a negative correlation ($r < 0$, $P < 0.05$), with Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes, Gardnerella, Bifidobacteria, Prevotella and TNF- α , IL-2 were positively correlated ($r > 0$, $P < 0.05$); the phyla Firmicutes, Clostridium, and Lactobacillus were positively correlated with IL-4 and IL-10 ($r > 0$, $P < 0.05$), while Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes, Gardnerella, Bifidobacteria, and Prevotella were negatively correlated with IL-4 and IL-10 ($r < 0$, $P < 0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in the abnormal group was higher than that in the normal group ($P < 0.05$); The proportion of patients with a history of spontaneous abortion, luteal insufficiency, hypothyroidism, and abnormal vaginal microbiota in the poor pregnancy group were higher than that in the good pregnancy group, with the levels of TNF- α , IL-2 were higher than those in the good pregnancy group, while the levels of IL-4 and IL-10 were lower than those in the good pregnancy group ($P < 0.05$). The results of binary Logistic regression analysis showed a history of spontaneous abortion, hypothyroidism, abnormal vaginal microecology, and TNF- α , high expression of IL-2 were risk factors for adverse pregnancy in patients with threatened miscarriage ($OR > 1$, $P < 0.05$); high expression of IL-4 and IL-10 were protective factors ($OR < 1$, $P < 0.05$). **Conclusion** The vaginal microbiota of threatened miscarriage patients is closely related to the level of inflammation in the body, and abnormal vaginal microbiota is a risk factor for adverse pregnancy outcomes in patients.

【Key words】threatened miscarriage; vaginal microbiota; adverse pregnancy outcomes; inflammation

先兆流产是指 28 周前出现少量阴道流血,并伴随阵发性腹痛或腰背痛。据流行病学数据显示,约 20% ~ 25% 孕妇在早期妊娠时会出现先兆流产,同时约 10% ~ 30% 孕妇可发展为完全流产^[1]。相关研究显示,孕妇生殖道感染与不良妊娠结局关系密切。女性阴道寄存多种微生物菌群,正常阴道环境中乳酸杆菌为优势菌,可维持阴道弱酸环境,阻止致病菌入侵^[2]。但妊娠期间,孕妇体内激素水平及自身免疫能力易发生波动,体内雌激素增多,并与阴道上皮内雌激素受体相结合,促使糖原在阴道内沉积,改变阴道环境^[3]。相关研究显示,阴道环境改变可导致阴道黏膜屏障功能降低,引发致病菌大量增殖,诱发阴道感染^[4]。由此推测先兆流产患者阴道微生态可能与妊娠结局相关。同时国外研究报道,机体炎症反应可导致生殖系统组织发生病理性改变,如水肿、脆性上升等^[5]。病毒、细菌、支原体等引起的炎症反应可破坏胎膜结构,对妊娠结局有一定影响^[6]。鉴于此,本研究着重分析先兆流产患者阴道微生态与机体炎症水平的关系及对不良妊娠结局的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采取回顾性分析,选取 2020 年 2 月至 2023 年 2 月于西北妇女儿童医院建卡的 82 例先兆流产患者作为研究对象。患者已签署知情同意书,且研究经过医院伦理委员会审批(批号: SXFE-2020-0124H)。

1.2 入选标准

纳入标准: ① 先兆流产符合《妇产科学(第九

版)》^[7]中的诊断标准; ② 年龄 ≥ 18 岁; ③ 无妊娠期合并症; ④ 近期未服用抗生素药物; ⑤ 近期无性生活; ⑥ 临床资料完整。排除标准: ① 异位妊娠、葡萄胎者; ② 子宫畸形者; ③ 合并全身严重感染者; ④ 无保胎愿望者; ⑤ 精神或语言表达障碍者; ⑥ 合并重要脏器器质性疾病者; ⑦ 接受免疫治疗者。

1.3 方法

1.3.1 基线资料 统计先兆流产患者基线资料,包括年龄(≥ 35 岁、 < 35 岁)、体质量指数、孕次、居住地(城镇、乡村)、人工流产史(有、无)、自然流产史(有、无)、黄体功能不全(是、否)、甲状腺功能减退(是、否)、妇科炎症(有、无)。

1.3.2 阴道微生态检测方法 于患者孕 12 周时采集 1 次阴道分泌物,使用棉拭子(Roche Molecular Systems, Inc., 国械注进 20192180067)在患者阴道侧壁上 1/3 处旋转采集内分泌物,置于无菌管中,缓冲液震荡悬浮,转速 12 000 r/min,离心半径 10 cm,离心 5 min,取菌体沉淀。使用细菌 DNA 提取试剂盒,提取基因组 DNA。取 1 μ L DNA 用含酸浓度测量 DNA 含量,加无菌双蒸水稀释成 100 ng/ μ L, -20 $^{\circ}$ C 保存。引物: 515F-5'-GTGCCAGCMGCCGCG-3'; 907R-5'-CCGTCAATTCMTTTRAGTTT-3'。反应体系: 5 \times FastPfu Buffer 4 μ L, dNTPs(2.5 mM) 2 μ L, Forward Primer(5 μ M) 0.8 μ L, Reverse Primer(5 μ M) 0.8 μ L, FastPfu Polymerase 0.4 μ L, Template DNA 10 ng, 补充双蒸水 20 μ L。PCR 扩增: 95 $^{\circ}$ C 5 min, 27 个循环(95 $^{\circ}$ C 30 s, 55 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s); 72 $^{\circ}$ C 10 min。采用基因测序仪 NextSeqTM 550Dx

(Illumina, Inc., 国械注进 20203220453) 测序, 将测序得到的 PEreads 根据 overlap 关系进行拼接, 同时对序列质量进行质控与过滤, 区分样本后进行操作分类单元 (OTU) 分析及物种分类学分析。采用 RDP classifier 贝叶斯算法对 97% 相似度的 OTU 代表序列进行分类学分析, 与 16s 细菌和古菌核糖体数据库进行在线对比, 得到每个 OTU 对应的物种分类信息, 根据 OTU 的相对丰度在门水平、属水平统计样本菌落组成。

1.3.3 炎症因子检测方法 于患者孕检时采集清晨空腹外周肘静脉血, 离心 (转速 3 000 r/min, 离心半径 6 cm, 离心 15 min) 取血清, 使用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-10 (IL-10)。试剂盒均由 Roche Molecular Systems, Inc. 提供。

1.3.4 评价方法 (1) 阴道微生态分组: 参照马敬丽等^[8]研究评估阴道微生态平衡情况, 菌群密度: I 级: 1~9 个, II 级: 10~99 个, III 级: ≥ 100 个; IV 级: 细菌聚集成团或密集覆盖在黏膜上皮细胞上; 细菌形态: I 级: 1~3 种, II 级: 4~6 种, III 级: 7~10 种; IV 级: ≥ 11 种; 正常: 阴道菌群密度为 II~III 级, 多样性 II~III 级, 优势菌为革兰阳性杆菌; 否则为异常。将异常患者临床资料纳

入异常组, 将正常患者临床资料纳入正常组。(2) 不良妊娠结局: 记录并比较患者不良妊娠结局, 包括早产、胎膜早破、产褥感染、宫内感染等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验; 采用双变量相关性 Pearson (N) 分析先兆流产患者阴道微生态与机体炎症水平的关系; 采用二元 Logistic 回归分析先兆流产患者阴道微生态、机体炎症水平与不良妊娠结局的关系; 检验水平 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组阴道微生物菌群门水平相对丰度比较

异常组厚壁菌门、梭杆菌门相对丰度低于正常组, 放线菌门、变形菌门、拟杆菌门及其他相对丰度高于正常组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组阴道微生物菌群属水平相对丰度比较

异常组乳酸杆菌属、其他相对丰度低于正常组, 加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属相对丰度高于正常组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组阴道微生物菌群门水平相对丰度比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	厚壁菌门	放线菌门	变形菌门	拟杆菌门	梭杆菌门	其他
异常组 ($n=57$)	63.38 \pm 9.56	19.47 \pm 3.16	9.12 \pm 1.44	5.35 \pm 0.82	0.36 \pm 0.07	1.85 \pm 0.33
正常组 ($n=25$)	81.27 \pm 13.38	8.63 \pm 1.36	4.18 \pm 0.69	2.06 \pm 0.32	1.85 \pm 0.29	1.57 \pm 0.24
t 值	6.875	16.452	16.309	19.369	36.690	3.817
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组阴道微生物菌群属水平相对丰度比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	乳酸杆菌属	加德纳菌属	链球菌属	奇异菌属	普氏菌属	梭杆菌属	其他
异常组 ($n=57$)	58.72 \pm 9.06	22.04 \pm 3.57	7.79 \pm 1.25	6.16 \pm 1.01	2.55 \pm 0.36	0.26 \pm 0.06	1.43 \pm 0.22
正常组 ($n=25$)	71.72 \pm 12.28	13.58 \pm 2.17	8.02 \pm 1.25	2.75 \pm 0.37	0.95 \pm 0.17	0.25 \pm 0.05	1.76 \pm 0.26
t 值	5.348	10.971	0.767	16.358	21.157	0.729	5.911
P 值	<0.001	<0.001	0.445	<0.001	<0.001	0.468	<0.001

2.3 两组炎症因子水平比较

异常组 TNF- α 、IL-2 水平高于正常组, IL-4、IL-10 水平低于正常组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	TNF- α	IL-2	IL-4	IL-10
异常组 ($n=57$)	112.64 \pm 18.69	208.47 \pm 34.16	22.29 \pm 3.69	22.39 \pm 3.64
正常组 ($n=25$)	83.59 \pm 13.84	148.85 \pm 24.57	40.03 \pm 6.58	32.62 \pm 5.36
t 值	6.969	7.868	15.584	10.082
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 先兆流产患者阴道微生态与机体炎症水平的关系

双变量相关性 Pearson (N) 分析结果显示, 厚壁菌

门、梭杆菌门、乳酸杆菌属与 TNF- α 、IL-2 呈负相关 ($r < 0$, $P < 0.05$), 放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属与 TNF- α 、IL-2 呈正相关 ($r > 0$, $P < 0.05$); 厚壁菌门、梭杆菌门、乳酸杆菌属与 IL-4、IL-10 呈正相关 ($r > 0$, $P < 0.05$), 放线菌门、变形菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、奇异菌属、普氏菌属与 IL-4、IL-10 呈负相关 ($r < 0$, $P < 0.05$)。见下页表 4。

2.5 两组不良妊娠结局发生率比较

异常组不良妊娠结局发生率 29.82% (17/57), 其中早产 7 例、胎膜早破 2 例、产褥感染 2 例、宫内感染 6 例, 高于正常组 5.88% (1/25), 为早产 1 例 ($P < 0.05$)。

2.6 两组基线资料比较

不良妊娠组有自然流产史、黄体功能不全、甲状腺

功能减退、阴道微生态异常患者占比高于良好妊娠组, TNF- α 、IL-2 水平高于良好妊娠组, IL-4、IL-10 水平低于良好妊娠组($P < 0.05$)。见表 5。

2.7 先兆流产患者阴道微生态、机体炎症水平与妊娠结局的关系

将先兆流产患者妊娠结局作为因变量(“0” = 良好妊娠, “1” = 不良妊娠), 将表 5 中差异有统计学意义的变量作为协变量(赋值说明: 自然流产史: “0” = 无, “1”

= 有, 黄体功能不全: “0” = 否, “1” = 是, 甲状腺功能减退: “0” = 否, “1” = 是, 阴道微生态异常: “0” = 否, “1” = 是, TNF- α 、IL-2、IL-4、IL-10 均为连续变量), 行二元 Logistic 回归分析结果显示, 自然流产史、甲状腺功能减退、阴道微生态异常、TNF- α 、IL-2 高表达是先兆流产患者不良妊娠结局的危险因素($OR > 1, P < 0.05$); IL-4、IL-10 高表达其保护因素($OR < 1, P < 0.05$)。见表 6。

表 4 先兆流产患者阴道微生态与机体炎症水平的关系(r, P)

指标		TNF- α	IL-2	IL-4	IL-10
门水平	厚壁菌门	-0.427, $P < 0.001$	-0.575, $P < 0.001$	0.629, $P < 0.001$	0.698, $P < 0.001$
	放线菌门	0.581, $P < 0.001$	0.554, $P < 0.001$	-0.742, $P < 0.001$	-0.627, $P < 0.001$
	变形菌门	0.479, $P < 0.001$	0.561, $P < 0.001$	-0.738, $P < 0.001$	-0.654, $P < 0.001$
	拟杆菌门	0.522, $P < 0.001$	0.656, $P < 0.001$	-0.780, $P < 0.001$	-0.639, $P < 0.001$
	梭杆菌门	-0.578, $P < 0.001$	-0.643, $P < 0.001$	0.817, $P < 0.001$	0.781, $P < 0.001$
属水平	乳酸杆菌属	-0.306, $P = 0.005$	-0.394, $P < 0.001$	0.471, $P < 0.001$	0.360, $P < 0.001$
	加德纳菌属	0.435, $P < 0.001$	0.603, $P < 0.001$	-0.659, $P < 0.001$	-0.527, $P < 0.001$
	奇异菌属	0.604, $P < 0.001$	0.549, $P < 0.001$	-0.753, $P < 0.001$	-0.672, $P < 0.001$
	普氏菌属	0.609, $P < 0.001$	0.564, $P < 0.001$	-0.773, $P < 0.001$	-0.704, $P < 0.001$

表 5 两组基线资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料		不良妊娠组 ($n=18$)	良好妊娠组 ($n=64$)	t/χ^2 值	P 值	资料		不良妊娠组 ($n=18$)	良好妊娠组 ($n=64$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	<35 岁	10(55.56)	45(70.31)	1.385	0.239	黄体功能	是	3(16.67)	7(10.94)	4.680	0.031
	≥ 35 岁	8(44.44)	19(29.69)			不全	否	15(83.33)	57(89.06)		
体质量指数		25.18 \pm 1.86	25.33 \pm 1.96	0.290	0.773	甲状腺功	是	4(22.22)	3(4.69)	5.002	0.025
(kg/m^2)						能减退	否	14(77.78)	61(95.31)		
孕次(次)		1.35 \pm 0.26	1.47 \pm 0.33	1.422	0.159	妇科炎症	有	6(33.33)	13(20.31)	0.707	0.401
发生先兆		8.61 \pm 2.07	8.29 \pm 2.14	0.564	0.574	无	无	12(66.67)	51(79.69)		
流产时孕周						阴道微	正常	1(5.56)	24(37.50)	6.765	0.009
临床症状	阴道流血	18(100.00)	64(100.00)	0.000	>0.999	生态	异常	17(94.44)	40(62.50)		
	下腹痛	14(77.78)	51(79.69)	0.023	0.879	血清指标	TNF- α	128.79 \pm 19.01	104.79 \pm 18.14	4.910	<0.001
	腰酸	16(88.89)	57(89.06)	0.165	0.685	(pg/mL)	IL-2	243.53 \pm 35.71	197.88 \pm 36.29	4.731	<0.001
居住地	农村	7(38.89)	21(32.81)	0.231	0.631		IL-4	18.14 \pm 3.28	23.29 \pm 3.74	5.293	<0.001
	城镇	11(61.11)	43(67.19)				IL-10	20.62 \pm 3.47	24.97 \pm 4.01	5.140	<0.001
人工流产史	有	4(22.22)	9(14.06)	0.223	0.637						
	无	14(77.78)	55(85.94)								
自然流产史	有	8(44.44)	10(15.63)	5.232	0.022						
	无	10(55.56)	54(84.38)								

表 6 先兆流产患者阴道微生态、机体炎症水平与妊娠结局的关系

影响因素	B	SE	$Wald$	P 值	OR 值	95% CI
自然流产史	1.540	0.657	5.486	0.019	4.663	1.286-16.909
黄体功能不全	0.976	0.841	1.349	0.246	2.655	0.511-13.795
甲状腺功能减退	1.856	0.943	3.874	0.049	6.396	1.008-40.600
阴道微生态异常	2.270	1.098	4.273	0.039	9.681	1.125-83.306
TNF- α	0.098	0.044	5.037	0.025	1.103	1.013-1.202
IL-2	0.052	0.020	6.562	0.010	1.053	1.012-1.096
IL-4	-0.674	0.241	7.835	0.005	0.510	0.318-0.817
IL-10	-0.495	0.204	5.859	0.015	0.610	0.408-0.910
常量	-17.975	4.153	18.729	<0.001	-	-

3 讨论

先兆流产是妊娠早期常见病、多发病,其发病原因复杂,与多种因素有关,相关数据显示,经保胎治疗后,部分患者可继续妊娠,保胎成功率为 62.1% ~ 81.1%^[9]。但先兆流产患者不良妊娠结局风险仍较高。女性正常阴道菌群通常处于动态平衡状态,但妊娠产妇由于机体雌激素上升、糖原含量升高使阴道分泌物增加,阴道黏膜局部防御力下降,黏膜屏障受损,进而增加致病菌入侵风险,导致阴道微生态发生改变,造成阴道菌群紊乱。相关研究显示,阴道微生态平衡对维持母体健康及胎儿正常发育具有重要作用^[10]。因此临床需积极探索阴道微生态与先兆流产患者妊娠结局的关系。

二元 Logistic 回归分析结果显示,自然流产史、甲状腺功能减退、阴道微生态异常、TNF- α 、IL-2 高表达是先兆流产患者不良妊娠结局的危险因素;IL-4、IL-10 高表达是其保护因素,表明先兆流产患者阴道微生态及炎症因子水平与不良妊娠结局密切相关。分析其原因,正常的阴道微生态环境以乳酸杆菌为主的革兰阳性大肠杆菌为优势菌,可通过与其他微生物共生、竞争以维持阴道弱酸性环境,进而刺激阴道免疫功能持续活跃,起到抑制大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌等致病菌的作用。但阴道微生态系统是由机体内分泌调节、阴道解剖结构及阴道微生态菌群功能组成的,孕期女性由于雌激素上升,使阴道上皮细胞内糖原含量显著增加,导致阴道分泌物增多,进而增加致病菌入侵风险,使乳酸杆菌数量下降,引发阴道微生态失调。而乳酸杆菌可消耗糖原,将其转变为葡萄糖、麦芽糖,并最终形成乳酸,对维持阴道弱酸环境十分重要,乳酸杆菌水平下降,可增加致病菌入侵风险,造成阴道感染,致病菌可分泌大量内毒素,促进炎症因子释放,增加机体花生四烯酸、前列腺素合成,进而引发宫缩,造成不良妊娠结局^[11]。同时本研究结果显示,阴道微生态异常组加德纳菌属丰度高于正常组。加德纳菌可产生阴道激素,通过与靶细胞相结合,调节补体 CD59 分泌,进而诱导细胞裂解凋亡,增加先兆流产患者不良妊娠结局风险。由此可见阴道微生态环境与先兆流产患者妊娠结局关系密切。

李绪兰等^[12]研究报道显示,阴道微生态对维持辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)/辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2)平衡十分重要。妊娠是一种特殊的 Th2 现象,如 Th1 型细胞因子过度表达,导致 Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移,造成流产。TNF- α 、IL-2 属于 Th1 型细胞因子,两者具有免疫杀伤作用,可促进自然杀伤细胞、巨噬细胞的活化与增殖,介导机体细胞免疫功能,从而直接或间接损害胎盘细胞分化与生长,对胚胎发育具有毒性作用,造成不良妊娠结局。同时相关研究显示,被激活的细胞因子可调节前列腺素合成酶的启动子基因,促进前列腺素合成,增加环氧化酶、磷脂酶的释放,进而引起宫缩,提升宫腔压力,造成流产^[13]。而 IL-4、IL-10 属于 Th2 型细胞因子,

可介导 B 细胞增殖抗体生成。IL-4 可通过刺激 B 细胞及 T 细胞,发挥免疫抑制效应,从而下调机体炎性介质的释放,缓解机体炎症反应。而 IL-10 是一种多功能负性调节因子,抑制机体炎症反应^[14]。IL-4、IL-10 水平降低,则提示 Th1/Th2 向 Th1 型细胞因子方向移动,对先兆流产患者体液免疫及细胞免疫造成一定影响。

采用双变量相关性 Pearson(N)分析结果显示,阴道菌群相对丰度与机体炎症水平相关。分析其原因,妊娠期孕妇阴道微生态失调,益生菌相对丰度降低,致病菌相对丰度提升,可直接扰乱先兆流产患者阴道免疫屏障,使患者免疫功能下降,造成致病菌大量增殖,并分泌内毒素,进一步提升 TNF- α 、IL-2 水平,造成 Th1/Th2 失衡,从而造成不良妊娠结局^[15]。由此可见先兆流产孕妇阴道微生态失衡可导致机体炎症因子过度释放,造成 Th1/Th2 失衡,进而导致不良妊娠结局。因此临床可通过改善先兆流产患者阴道微生态环境,控制机体炎症反应,进而改善妊娠结局。

综上所述,先兆流产患者阴道微生态与机体炎症水平关系密切,阴道微生态异常是造成患者不良妊娠结局的危险因素。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Zhao H, He W, Yang Z. A pairwise and network meta-analysis comparing the efficacy and safety of progestogens in threatened abortion [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 156(3):383-393.
- [2] Wei W, Xie LZ, Xia Q, et al. The role of vaginal microecology in the cervical cancer [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(9):2237-2254.
- [3] Austin MN, Meyn LA, Avolia HA, et al. Impact of dapivirine and placebo vaginal rings on the microbiota of adolescent, lactating, and postmenopausal females [J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(12):2208-2218.
- [4] Wei ZT, Chen HL, Wang CF, et al. Depiction of vaginal microbiota in women with high-risk human papillomavirus infection [J]. *Front Public Health*, 2021, 8(8):587298.
- [5] Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. Chronic inflammatory placental disorders associated with recurrent adverse pregnancy outcome [J]. *Front Immunol*, 2022, 22(13):825075.
- [6] Vaez S, Pariv K, Amidi F, et al. Quercetin and polycystic ovary syndrome; inflammation, hormonal parameters and pregnancy outcome: a randomized clinical trial [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2023, 89(3):e13644.
- [7] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [J]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- [8] 马敬丽, 崔冬青, 程桂丽, 等. 妊娠晚期胎膜早破孕妇阴道菌群, 炎症因子改变及对妊娠结局影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(11):821-824.
- [9] Kirić P, Tanr verdi ES. Effects of different progesterone doses on the concentrations of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in pregnant women with threatened abortion [J]. *Cureus*, 2021, 13(11):e19333.

(下转第 80 页)