

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.07.015  
文章编号: 1005-8982 (2023) 07-0090-07

临床研究·论著

## 宫颈机能不全孕妇阴道微生物菌群特征 及其与早产的相关性研究\*

邓洪<sup>1</sup>, 唐冬梅<sup>1</sup>, 魏璐<sup>1</sup>, 刘丹丹<sup>1</sup>, 邓耀<sup>2</sup>, 罗丹<sup>1</sup>

[电子科技大学医学院附属妇女儿童医院(成都市妇女儿童中心医院)  
1. 产科, 2. 检验科, 四川 成都 610091]

**摘要: 目的** 探讨宫颈机能不全孕妇阴道微生物菌群特征及其与早产的关系。**方法** 选取2017年1月—2022年1月电子科技大学医学院附属妇女儿童医院收治的249例宫颈机能不全孕妇作为研究组, 另选取同期该院97例健康孕妇作为对照组。检测并比较两组孕妇孕晚期阴道微生物菌群。多因素Logistic逐步回归分析宫颈机能不全孕妇阴道微生物菌群特征与早产的关系。**结果** 研究组的厚壁菌门相对丰度低于对照组( $P < 0.05$ ), 研究组与对照组的放线菌门、拟杆菌门相对丰度比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组的乳酸菌属相对丰度低于对照组( $P < 0.05$ ), 阴道加德纳菌属、普雷沃菌属相对丰度高于对照组( $P < 0.05$ ); 研究组与对照组的奇异菌属、巨球型菌属相对丰度比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组的卷曲乳酸菌、惰性乳酸菌、半格/格氏乳酸菌相对丰度低于对照组( $P < 0.05$ ), 加德纳菌相对丰度高于对照组( $P < 0.05$ ); 研究组与对照组的阴道阿托普菌相对丰度比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素Logistic逐步回归分析结果显示: 阴道pH [ $\hat{OR} = 5.414$  (95% CI: 2.228, 13.158)], Chaol指数 [ $\hat{OR} = 7.745$  (95% CI: 3.187, 18.822)], Shannon指数 [ $\hat{OR} = 7.523$  (95% CI: 3.096, 18.284)], 乳酸菌属相对丰度 [ $\hat{OR} = 6.495$  (95% CI: 2.672, 15.784)], 卷曲乳酸菌相对丰度 [ $\hat{OR} = 6.841$  (95% CI: 2.815, 16.627)], 惰性乳酸菌相对丰度 [ $\hat{OR} = 5.430$  (95% CI: 2.234, 13.197)] 是影响宫颈机能不全孕妇早产的独立因素( $P < 0.05$ )。**结论** 宫颈机能不全孕妇阴道微生物菌群失调, 其阴道pH、Chaol指数、Shannon指数、乳酸菌属、卷曲乳酸菌、惰性乳酸菌与早产风险有关。

**关键词:** 宫颈机能不全; 孕妇; 阴道菌群; 早产

**中图分类号:** R714.2

**文献标识码:** A

## Characteristics of vaginal microbiota in pregnant women with cervical insufficiency and its correlation with preterm birth\*

Deng Hong<sup>1</sup>, Tang Dong-mei<sup>1</sup>, Wei Lu<sup>1</sup>, Liu Dan-dan<sup>1</sup>, Deng Yao<sup>2</sup>, Luo Dan<sup>1</sup>

[1. Department of Obstetrics; 2. Laboratory, Women's and Children's Hospital of University of Electronic Science and Technology of China Medical College (Chengdu Women's and Children's Central Hospital), Chengdu, Sichuan 610091, China]

**Abstract: Objective** To investigate the characteristics of vaginal microbiota in pregnant women with cervical insufficiency and its relationship with premature delivery. **Methods** From January 2017 to January 2022, 249 pregnant women with cervical insufficiency admitted to the hospital (study group) were selected, and 97 healthy pregnant women admitted to the hospital during the same period were selected as clinical control group (control group). Vaginal microbiota was measured in the third trimester of pregnancy. The vaginal microbiota was compared

收稿日期: 2023-01-12

\* 基金项目: 四川省科技计划项目(No. 21ZDYF0494)

[通信作者] 罗丹, E-mail: xiaodanluo66@163.com; Tel: 13678166676

between the two groups, and the relationship between the characteristics of vaginal microbiota and preterm birth in pregnant women with cervical insufficiency was analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The relative abundance of Firmicutes in the study group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), there was no significant difference in the relative abundance of Actinobacteria and Bacteroidetes between the study group and the control group ( $P > 0.05$ ). The relative abundance of Lactobacillus in the study group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the relative abundance of Gardnerella and Prevotella in the study group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the relative abundance of Mirabilis and Macroglobulacae between the study group and the control group ( $P > 0.05$ ). The relative abundance of Lactobacillus crimped, Lactobacillus indolent, and Lactobacillus semiglesteri/Lactobacillus grigni in the study group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the relative abundance of Gardnerella vaginalis was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the relative abundance of Atopsiella vaginalis between the study group and the control group ( $P > 0.05$ ). Multivariate stepwise Logistic regression analysis showed that vaginal pH [ $\hat{OR} = 5.414$  (95% CI: 2.228, 13.158)], Chaol index [ $\hat{OR} = 7.745$  (95% CI: 3.187, 18.822)], Shannon index [ $\hat{OR} = 7.523$  (95% CI: 3.096, 18.284)], lactic acid bacteria [ $\hat{OR} = 6.495$  (95% CI: 2.672, 15.784)], curly lactic acid bacteria [ $\hat{OR} = 6.841$  (95% CI: 2.815, 16.627)], inert lactic acid bacteria [ $\hat{OR} = 5.430$  (95% CI: 2.234, 13.197)] relative abundance was an independent factor affecting preterm birth in pregnant women with cervical insufficiency ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Vaginal microbiota is dysregulated in pregnant women with cervical insufficiency, and the risk of preterm birth is related to vaginal pH, Chaol index, Shannon index, Lactobacillus, curly Lactobacillus, and indolent Lactobacillus expression.

**Keywords:** cervical insufficiency; pregnant women; vaginal flora; preterm birth

流行病学研究<sup>[1-2]</sup>表明,在产科人群中,宫颈机能不全发病率约为0.5%,既往有妊娠期流产史的人群中,宫颈机能不全发病率约为8%。早产是全世界新生儿死亡的最常见原因,早产儿面临因多组织器官不成熟诱发的新生儿神经认知发育、视觉障碍及慢性病风险增加,甚至可终身影响身体健康<sup>[3]</sup>。阴道微生物菌群在生殖健康中起重要作用,约一半的早产与阴道微生物菌群病理变化等微生物病因有关。目前越来越多的证据<sup>[4-5]</sup>指出,孕妇阴道微生物菌群改变与自发性早产风险增加有关,孕期阴道非乳酸菌主导、多样性的微生物菌群特征与早产等不良妊娠结局具有明显关联。早产胎膜早破的孕妇阴道菌群结构变化较未出现不良妊娠结局的孕妇更大<sup>[6]</sup>,孕中期阴道微生物菌群特征更易转变为非乳酸菌主导、多样性菌群状态<sup>[7]</sup>。国内外研究<sup>[8-9]</sup>指出,与未出现早产孕妇比较,早产孕妇孕晚期阴道菌群丰度、Shannon指数更高。全球超过50%的早产发生在亚洲<sup>[10]</sup>,但目前国内尚缺乏对宫颈机能不全孕妇阴道微生物菌群特征及其与早产的相关性研究,本研究聚焦于该问题开展研究,以便更有效守护母婴健康。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月—2022年1月电子科技大学医学院附属妇女儿童医院收治的249例宫颈机能不全孕妇作为研究组,另选取同期该院97例健康孕妇作为对照组。两组年龄、孕前体质量指数、孕次、产次比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。纳入标准:①研究组符合《宫颈机能不全与宫颈环扎术临床实践指南》的诊断标准<sup>[11]</sup>,对照组为足月分娩的健康孕妇;②单胎头位妊娠者;③自然受孕者;④年龄 $\geq 18$ 岁。排除标准:①合并甲亢、宫颈癌等其他肿瘤疾病者;②合并免疫缺陷、传染性疾病、血液系统疾病者;③伴有外周神经疾病、精神性疾病、宫颈炎者;④重要脏器功能障碍、医患沟通障碍者;⑤生殖器官畸形者;⑥胎儿发育异常或停止发育者;⑦近1个月使用抗生素、抗病毒、抗真菌等药物者;⑧伴有高渗昏迷、酮症酸中毒及妊娠糖尿病、妊娠高血压等妊娠并发症者;⑨分娩结局缺失者。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象的基本资料

表 1 研究组与对照组基本资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄/岁	孕前体质量指数/(kg/m <sup>2</sup> )	孕次	产次
对照组	97	26.89 ± 4.28	22.42 ± 1.35	2.43 ± 0.34	1.47 ± 0.25
研究组	249	27.74 ± 4.04	22.27 ± 1.23	2.47 ± 0.36	1.52 ± 0.23
t 值		1.729	0.991	0.943	1.772
P 值		0.085	0.322	0.347	0.077

及生化指标,包括年龄、孕前体质量指数、孕次、产次、婚姻状况、受教育程度、阴道清洗习惯(经常:每周≥3次,偶尔:1次≤每周<3次)、孕期吸烟或被动吸烟、孕期饮酒史、孕期产检次数、自然流产史、阴道出血史、早产史、分娩间隔时间、宫颈管长度、宫颈扩张程度、行紧急环扎、环扎时孕周,孕晚期血压、血糖、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、阴道pH、阴道微生物菌群。

**1.2.2 阴道微生物菌群检测** 孕晚期采用无菌拭子在阴道中段以顺时针方向刮抹5圈,采用Qiagen QIAamp DNA Stool Mini Kit试剂盒(德国Qiagen公司)提取样本DNA,通过电泳、qRT-PCR法扩增16S rRNA V3~V4区,98℃预变性1min,97℃变性30s,52℃退火30s,71℃延伸30s,共25个循环,341正向:5'-CTAGGYGRBGCAGCAG-3',806反向:5'-GGACTACNACGTAGCTGAT-3',引物长度为35bp;电泳后回收目标条带,采用GeneJET胶回收试剂盒(美国Thermo Scientific公司)回收DNA片段;使用高通量测序分析仪(美国Thermofishe公司,IonS5™ XL Ion 530 Chip型)对PCR产物测序,得到约600bp的单端序列;DNA提取、文库构建及测序的具体操作均委托天津诺禾致源生物信息科技有限公司,每个样本无放回抽样抽取序列,以获得菌群多样性分析标准化特征表,采用UCLUST算法获取样品多样性指标,即Chaol指数、Shannon指数<sup>[12]</sup>。

**1.2.3 随访分组** 所有孕妇随访至分娩,将妊娠37周前出生记为早产,否则为足月分娩。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用t检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验;影响因素的分析采用多因素Logistic逐步回归分析模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组孕妇阴道微生物菌门相对丰度的比较

研究组与对照组的放线菌门、拟杆菌门相对丰度比较,经t检验,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );研究组与对照组的厚壁菌门相对丰度比较,经t检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),研究组的厚壁菌门相对丰度低于对照组。见表2。

表 2 研究组与对照组孕妇阴道微生物菌群门相对丰度的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	放线菌门	拟杆菌门	厚壁菌门
对照组	97	5.71 ± 0.79	1.96 ± 0.34	90.88 ± 5.03
研究组	249	5.88 ± 0.72	2.03 ± 0.31	89.34 ± 4.52
t 值		1.919	1.835	2.756
P 值		0.056	0.067	0.006

研究组与对照组的乳酸菌属、加德纳菌属、普雷沃菌属相对丰度比较,经t检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),研究组的乳酸菌属相对丰度低于对照组,加德纳菌属、普雷沃菌属的相对丰度均高于对照组;研究组与对照组的奇异菌属、巨球型菌属相对丰度比较,经t检验,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

研究组与对照组的卷曲乳酸菌、惰性乳酸菌、阴道加德纳菌、半格/格氏乳酸菌相对丰度比较,经t检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),研究组的卷曲乳酸菌、惰性乳酸菌、半格/格氏乳酸菌相对丰度低于对照组,阴道加德纳菌的相对丰度高于对照组;研究组与对照组的阴道阿托普菌相对丰度比较,经t检验,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

### 2.2 早产与足月分娩孕妇基本资料的比较

研究组中早产与足月分娩孕妇的年龄、孕前体质量指数、孕次、产次、婚姻状况、受教育时

表 3 研究组与对照组孕妇阴道微生物菌属相对丰度的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	乳酸菌属	加德纳菌属	普雷沃菌属	奇异菌属	巨球型菌属
对照组	97	88.01 ± 4.15	3.82 ± 0.45	1.86 ± 0.29	1.65 ± 0.23	1.07 ± 0.18
研究组	249	86.19 ± 3.87	3.95 ± 0.48	1.95 ± 0.33	1.60 ± 0.21	1.10 ± 0.15
t 值		3.850	2.302	2.355	1.936	1.577
P 值		0.000	0.022	0.019	0.054	0.116

表 4 研究组与对照组孕妇阴道微生物菌相对丰度的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	卷曲乳酸菌	惰性乳酸菌	阴道加德纳菌	半格/格氏乳酸菌	阴道阿托普菌
对照组	97	46.78 ± 3.01	35.54 ± 2.72	3.86 ± 0.41	2.98 ± 0.33	1.71 ± 0.21
研究组	249	43.02 ± 2.93	34.79 ± 2.51	3.99 ± 0.43	2.87 ± 0.31	1.75 ± 0.18
t 值		10.640	2.438	2.559	2.911	1.770
P 值		0.000	0.015	0.011	0.004	0.078

间、阴道清洗习惯、孕期吸烟或被动吸烟史、孕期饮酒史、孕期产检次数、自然流产史、阴道出血史、早产史、分娩间隔时间、宫颈管长度、行紧急环扎占比、环扎时孕周、血压、血糖、TG、TC, 以及放线菌门、拟杆菌门、加德纳菌属、普雷沃菌属、奇异菌属、巨球型菌属、阴道加德纳菌、阴道阿托普菌相对丰度对比, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 早产孕妇的宫颈扩张程度、阴道 pH、Chaol 指数、Shannon 指数, 以及厚壁菌门、乳酸菌属、卷曲乳酸菌、惰性乳酸菌、半格/格氏乳酸菌相对丰度与足月分娩孕妇比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 早产孕妇的宫颈扩张程度、阴道 pH、Chaol 指数、Shannon 指数大于足月分娩孕妇, 早产孕妇的厚壁菌门、乳酸菌属、卷曲乳酸菌、惰性乳酸菌、半格/格氏乳酸菌相对丰度均低于足月分娩孕妇。见表 5。

### 2.3 影响宫颈机能不全孕妇早产的多因素 Logistic 逐步回归分析

以宫颈机能不全孕妇是否早产为因变量 (否 = 0, 是 = 1), 宫颈扩张程度、阴道 pH、Chaol 指数、Shannon 指数及厚壁菌门、乳酸菌属、卷曲乳酸菌、惰性乳酸菌、半格氏/格氏乳酸菌相对丰度为自变量 (赋值为实测值), 进行多因素 Logistic 逐步回归分析 ( $\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$ ), 结果显示: 阴道 pH [ $\hat{O}R = 5.414$  (95% CI: 2.228, 13.158)], Chaol 指数 [ $\hat{O}R = 7.745$  (95% CI: 3.187, 18.822)], Shannon 指数 [ $\hat{O}R = 7.523$  (95% CI: 3.096, 18.284)], 乳酸菌属相对丰度 [ $\hat{O}R = 6.495$  (95% CI: 2.672, 15.784)], 卷曲乳酸菌相对丰度 [ $\hat{O}R = 6.841$  (95% CI: 2.815, 16.627)], 惰性乳酸菌相对丰度 [ $\hat{O}R = 5.430$  (95% CI: 2.234, 13.197)] 是影响宫颈机能不全孕妇早产的独立因素 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 5 早产与足月分娩孕妇基本资料的比较

组别	n	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$ )	孕前体质量指数/ (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	孕次/ (次, $\bar{x} \pm s$ )	产次/ (次, $\bar{x} \pm s$ )	婚姻状况 例 (%)	
						已婚	未婚
早产孕妇	45	28.08 ± 4.13	22.45 ± 1.38	2.53 ± 0.36	1.54 ± 0.26	41(91.11)	4(8.89)
足月孕妇	204	27.67 ± 3.85	22.23 ± 1.51	2.46 ± 0.39	1.51 ± 0.29	194(95.10)	10(4.90)
t/χ <sup>2</sup> 值		0.638	0.898	1.104	0.639	1.104	
P 值		0.524	0.370	0.270	0.523	0.293	

  

组别	受教育时间/ (年, $\bar{x} \pm s$ )	阴道清洗习惯 例 (%)			孕期吸烟或被动 吸烟史 例 (%)	孕期饮酒史 例 (%)	孕期产检次数/ (次, $\bar{x} \pm s$ )
		经常	偶尔	无			
早产孕妇	13.78 ± 2.35	25(55.65)	15(33.33)	5(11.11)	4(8.89)	3(6.67)	7.62 ± 1.23
足月孕妇	14.54 ± 2.67	140(68.63)	37(18.14)	27(13.24)	6(2.94)	5(2.45)	8.04 ± 1.47
t/χ <sup>2</sup> 值	1.764	5.157			3.383	2.107	1.783
P 值	0.079	0.076			0.066	0.147	0.076

续表 5

组别	自然流产史 例(%)	阴道出血史 例(%)	早产史 例(%)	分娩间隔时间/ (年, $\bar{x} \pm s$ )	宫颈管长度/ (mm, $\bar{x} \pm s$ )	宫颈扩张程度/ (mm, $\bar{x} \pm s$ )	行紧急环扎 例(%)
早产孕妇	5(11.11)	6(13.33)	4(8.89)	2.98 ± 0.47	18.25 ± 3.13	16.62 ± 2.75	33(73.33)
足月孕妇	17(8.33)	18(8.82)	15(7.35)	3.12 ± 0.52	17.29 ± 3.01	14.34 ± 2.29	165(80.88)
t/χ <sup>2</sup> 值	0.353	0.861	0.123	1.662	1.923	5.82	1.29
P值	0.552	0.353	0.725	0.098	0.056	0.000	0.256

  

组别	环扎时孕周/ (周, $\bar{x} \pm s$ )	收缩压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	舒张压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	血糖/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TC/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	阴道pH ( $\bar{x} \pm s$ )
早产孕妇	22.76 ± 2.87	126.01 ± 11.23	76.85 ± 9.54	5.28 ± 0.87	1.20 ± 0.23	4.04 ± 0.47	6.05 ± 1.03
足月孕妇	23.58 ± 2.49	123.12 ± 10.87	74.93 ± 8.37	5.19 ± 0.91	1.17 ± 0.20	3.91 ± 0.42	4.98 ± 0.84
t/χ <sup>2</sup> 值	1.944	1.605	1.357	0.605	0.886	1.839	7.409
P值	0.053	0.110	0.176	0.546	0.377	0.067	0.000

  

组别	放线菌门相对 丰度/(%, $\bar{x} \pm s$ )	拟杆菌门相对 丰度/(%, $\bar{x} \pm s$ )	厚壁菌门相对 丰度/(%, $\bar{x} \pm s$ )	乳酸菌属相对 丰度/(%, $\bar{x} \pm s$ )	加德纳菌属相对 丰度/(%, $\bar{x} \pm s$ )	普雷沃菌属相对 丰度/(%, $\bar{x} \pm s$ )	奇异菌属相对 丰度/(%, $\bar{x} \pm s$ )
早产孕妇	5.76 ± 0.64	2.06 ± 0.34	88.31 ± 4.09	85.01 ± 3.62	4.01 ± 0.43	1.99 ± 0.31	1.58 ± 0.26
足月孕妇	5.91 ± 0.68	2.02 ± 0.31	89.57 ± 3.78	86.45 ± 3.91	3.94 ± 0.46	1.94 ± 0.29	1.60 ± 0.28
t/χ <sup>2</sup> 值	1.353	0.77	1.994	2.265	0.935	1.034	0.439
P值	0.177	0.442	0.047	0.024	0.351	0.302	0.661

  

组别	巨球形菌属 相对丰度/ (%, $\bar{x} \pm s$ )	卷曲乳酸菌 相对丰度/ (%, $\bar{x} \pm s$ )	嗜性乳酸菌 相对丰度/ (%, $\bar{x} \pm s$ )	阴道加德纳菌 相对丰度/ (%, $\bar{x} \pm s$ )	半格/格氏乳 酸菌相对丰度/ (%, $\bar{x} \pm s$ )	阴道阿托普 菌相对丰度/ (%, $\bar{x} \pm s$ )	Chaol 指数	Shannon 指数
早产孕妇	1.13 ± 0.18	41.87 ± 2.86	34.01 ± 2.47	4.04 ± 0.46	2.79 ± 0.27	1.77 ± 0.19	7.59 ± 1.38	0.87 ± 0.15
足月孕妇	1.09 ± 0.16	43.27 ± 2.99	34.96 ± 2.54	3.98 ± 0.42	2.89 ± 0.29	1.75 ± 0.21	5.87 ± 1.01	0.69 ± 0.12
t/χ <sup>2</sup> 值	1.483	2.865	2.282	0.852	2.119	0.588	9.624	8.683
P值	0.139	0.005	0.023	0.395	0.035	0.557	0.000	0.000

表 6 影响宫颈机能不全孕妇早产的多因素 Logistic 逐步回归分析参数

自变量	b	S <sub>b</sub>	Wald χ <sup>2</sup>	P 值	OR	95% CI	
						下限	上限
阴道 pH	1.689	0.452	13.963	0.000	5.414	2.228	13.158
Chaol 指数	2.047	0.396	26.721	0.000	7.745	3.187	18.822
Shannon 指数	2.018	0.315	41.041	0.000	7.523	3.096	18.284
乳酸菌属相对丰度	1.871	0.309	36.663	0.000	6.495	2.672	15.784
卷曲乳酸菌相对丰度	1.923	0.214	80.748	0.000	6.841	2.815	16.627
嗜性乳酸菌相对丰度	1.692	0.335	25.510	0.000	5.430	2.234	13.197

### 3 讨论

宫颈是一个复杂的器官, 宫颈的复杂重塑过程主要发生在妊娠期间, 涉及定时生化级联反应、细胞外与细胞之间的相互作用及炎症细胞的宫颈基质浸润, 这种定时相互作用中的任何混乱都可能导致宫颈早熟、宫颈机能不全、宫颈早熟、早产。

宫颈功能不全通常发生在妊娠中期或晚期初始, 其最常见的先天性原因是苗勒管胚胎发育缺陷, 最常见的后天性病因是宫颈创伤, 如分娩时的宫颈撕裂伤、宫颈锥化、妊娠早期或中期子宫清宫术期间的强制性宫颈扩张等, 但是大多数患者的宫颈变化是炎症感染所致, 它可早期激活孕妇分娩

最终途径<sup>[13]</sup>。孕妇生殖道感染造成的早产发生率为25%~40%，正常阴道微生物群特征对阴道微生态具有关键防御功能，可在抵御病菌入侵中发挥重要作用，病原菌破坏阴道屏障可累及羊膜腔及胎儿正常发育，诱发母胎免疫应激反应，促进分娩启动<sup>[14]</sup>。全面识别宫颈机能不全孕妇阴道微生物菌群特征及其与早产的关系，对降低早产发生率具有重要价值。

本研究结果显示，研究组的厚壁菌门、乳酸菌属、卷曲乳酸菌、惰性乳酸菌、半格/格氏乳酸菌的相对丰度均低于对照组，加德纳氏菌属、普雷沃菌属、阴道加德纳菌的相对丰度均高于对照组，提示与正常孕妇相比，宫颈机能不全孕妇存在阴道微生物菌群失调现象。以乳酸菌为主导的阴道微生物菌群被认为是健康女性的正常群落状态<sup>[15]</sup>，乳酸菌数量降低可导致加德纳菌属、普雷沃菌属、阴道加德纳菌等其他细菌微生物滋生、繁殖，进而诱发阴道微生态紊乱，此外病原菌也可通过宫颈感染子宫，引发早产等一系列问题。大多数宫颈变化是由于炎症感染所致，感染是宫颈机能不全的常见病因，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，细菌脂多糖通过与阴道上皮细胞Toll样受体结合，激发先天性免疫应答反应，并在趋化因子协同作用下促使白细胞、巨噬细胞聚集于子宫，合成的炎症因子能够活化子宫肌，诱导肌肉收缩，并分泌前列腺素、基质金属蛋白酶等作用于子宫颈，促其成熟，导致早产。THAKUR等<sup>[16]</sup>研究指出，加德纳菌属、普雷沃菌属可促进促炎细胞因子合成，破坏阴道菌群平衡，促进细菌溶解及内毒素释放，增强阴道局部组织炎症反应，影响母胎免疫反应，不利于妊娠维持。谭莉莎等<sup>[17]</sup>研究显示，阴道菌群中的非乳酸菌(如普雷沃菌、阴道加德纳菌等)相对丰度升高，可增加早产风险。

本研究多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示：阴道 pH、Chaol 指数、Shannon 指数、乳酸菌属、卷曲乳酸菌、惰性乳酸菌相对丰度是影响宫颈机能不全孕妇早产的独立因素，说明宫颈机能不全孕妇阴道微生物群特征与其早产密切相关。以乳酸菌为主导的阴道微生物菌群是女性泌尿生殖系

健康的主要阴道微生物菌群特征，乳酸菌附着于阴道上皮细胞表面，当阴道菌群为乳酸菌属主导时可有效阻止其他微生物附着或感染阴道细胞，并能够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，可抑制其他病原菌生长、繁殖，且可诱导阴道上皮细胞出现自噬，杀死胞内微生物，降低菌群多样性，使阴道微生态结构更稳定<sup>[18]</sup>。此外，乳酸菌还能够合成 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、细菌素及抗生素等杀菌物质，清除阴道内病原菌，保持阴道健康；乳酸菌数量的减少可导致阴道 pH 升高，机体抑制微生物病原菌生长、繁殖功能减弱，阴道微生物菌群变得较复杂，引起菌群失调，加大宫颈机能不全孕妇早产风险。PACE 等<sup>[6]</sup>研究指出，以乳酸菌为主的阴道微生物群是妊娠期的最佳阴道微生物群，可降低早产风险。YOSHIMURA 等<sup>[19]</sup>研究也指出，足月分娩孕妇与妊娠中晚期一般趋向乳杆菌属主导型阴道菌群结构，当菌群失衡则表现为乳杆菌属缺失型，可增加早产风险。

Chaol 指数、Shannon 指数较高的阴道微环境中，菌群多样性，丰度也较高，多种有害微生物能够通过自身细胞膜表面脂多糖、胞内分泌的内毒素等产物改变阴道 pH，进而增加多种有害微生物与阴道表面细胞的黏附功能，并诱导母胎界面免疫炎症反应，增加早产风险。乳酸菌对女性妊娠有重要保护作用，尤其是卷曲乳酸菌，可能机制：卷曲乳酸菌可通过抑制基质金属蛋白酶活性，维持阴道上皮完整性；卷曲乳酸菌可合成乳酸以保持阴道低 pH，阻止致病菌上行入侵；卷曲乳酸菌可产生抗菌肽，增强阴道上皮细胞自噬性，抑制或杀死有害细菌病毒；抑制阴道上皮细胞通透性，调节细胞内炎症反应，改善生殖道局部免疫防御功能，降低早产风险。惰性乳酸菌作为优势菌种之一，可在妊娠期持续存在，可能与其形态、微生物学特征与其他常见乳酸菌不同有关，也可能是其适应环境能力更强<sup>[20]</sup>。PAYNE 等<sup>[21]</sup>对澳大利亚妊娠中期妇女阴道微生物进行检测发现，当卷曲乳杆菌、加氏乳杆菌、詹氏乳杆菌丰度较低时，早产风险增加。

综上所述，宫颈机能不全孕妇阴道微生物菌群失调，其早产风险与阴道 pH、Chaol 指数、Shannon 指数、乳酸菌属、卷曲乳酸菌、惰性乳酸

菌表达有关。宫颈机能不全孕妇阴道微生物菌群特征与早产的关系仍需后期深入研究，并按照循证医学原则进行多中心大样本试验，为优化宫颈机能不全孕妇早产防治策略提供参考，以便更多的母婴获益。

#### 参 考 文 献：

- [1] MARCHAND G J, MASOUD A T, GALITSKY A, et al. Complications of laparoscopic and transabdominal cerclage in patients with cervical insufficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021, 28(4): 759-768.e2.
- [2] WU Y Q, CAI M H, LIANG X Y, et al. The prevalence of cervical insufficiency in Chinese women with polycystic ovary syndrome undergone ART treatment accompanied with negative prognosis: a retrospective study[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41(6): 888-892.
- [3] BARINOV S V, ARTYMUK N V, NOVIKOVA O N, et al. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(13): 2071-2079.
- [4] HILL J E, PEÑA-SÁNCHEZ J N, FERNANDO C, et al. Composition and stability of the vaginal microbiota of pregnant women with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(6): 905-911.
- [5] JIAO X J, ZHANG L L, DU D L, et al. Alteration of vaginal microbiota in patients with recurrent miscarriage[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(2): 248-255.
- [6] PACE R M, CHU D M, PRINCE A L, et al. Complex species and strain ecology of the vaginal microbiome from pregnancy to postpartum and association with preterm birth[J]. *Med (N Y)*, 2021, 2(9): 1027-1049.
- [7] GERSON K D, MCCARTHY C, RAVEL J, et al. Effect of a nonoptimal cervicovaginal microbiota and psychosocial stress on recurrent spontaneous preterm birth[J]. *Am J Perinatol*, 2021, 38(5): 407-413.
- [8] 卢涛, 牛玉玲. 宫颈液内炎症因子及菌群水平与产妇早产相关性研究[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(2): 346-348.
- [9] SARAF V S, SHEIKH S A, AHMAD A, et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis[J]. *Arch Microbiol*, 2021, 203(7): 3793-3802.
- [10] WRIGHT M L, DUNLOP A L, DUNN A B, et al. Factors associated with vaginal *Lactobacillus* predominance among African American women early in pregnancy[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2022, 31(5): 682-689.
- [11] 王祎祎, 段华, 汪沙, 等. 2019年 SOGC《宫颈机能不全与宫颈环扎术临床实践指南》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(8): 880-884.
- [12] GOODFELLOW L, VERWIJS M C, CARE A, et al. Vaginal bacterial load in the second trimester is associated with early preterm birth recurrence: a nested case-control study[J]. *BJOG*, 2021, 128(13): 2061-2072.
- [13] VASUNDHARA D, RAJU V N, HEMALATHA R, et al. Vaginal & gut microbiota diversity in pregnant women with bacterial vaginosis & effect of oral probiotics: an exploratory study[J]. *Indian J Med Res*, 2021, 153(4): 492-502.
- [14] 方菲, 单腾飞, 虞国芬. 胎膜早破孕产妇妊娠期阴道微生物群落分布炎症因子及早产情况分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(24): 4723-4725.
- [15] 李亚欣, 李宗光, 钱自强, 等. 正常孕妇阴道菌群特征及影响因素[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2022, 42(1): 50-61.
- [16] THAKUR M, LATA S, PAL A, et al. Relationship between histologic chorioamnionitis and genital tract cultures in pre term labour[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41(5): 721-725.
- [17] 谭莉莎, 吕荣, 王卓. 产妇产道微生物群变化与早产风险相关性研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(8): 952-954.
- [18] ZHOU X, LI X X, GE Y M, et al. Effects of vaginal microbiota and cervical cerclage on obstetric outcomes of twin pregnancies with cervical incompetence: a retrospective study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 305(1): 77-86.
- [19] YOSHIMURA K, OGAWA M, SAITO M. *In vitro* characteristics of intravaginal *Lactobacilli*; why is *L. iners* detected in abnormal vaginal microbial flora?[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(3): 671-677.
- [20] LEIZER J, NASIOUDIS D, FORNEY L J, et al. Properties of epithelial cells and vaginal secretions in pregnant women when *Lactobacillus crispatus* or *Lactobacillus iners* dominate the vaginal microbiome[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(6): 854-860.
- [21] PAYNE M S, NEWNHAM J P, DOHERTY D A, et al. A specific bacterial DNA signature in the vagina of Australian women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study)[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(2): 206.e1-206.e23.

(张西倩 编辑)

本文引用格式：邓洪, 唐冬梅, 魏璐, 等. 宫颈机能不全孕妇阴道微生物菌群特征及其与早产的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(7): 90-96.

Cite this article as: DENG H, TANG D M, WEI L, et al. Characteristics of vaginal microbiota in pregnant women with cervical insufficiency and its correlation with preterm birth[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(7): 90-96.